PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 100 mg pembrolizumaba.
En ml koncentrata vsebuje 25 mg pembrolizumaba.

Pembrolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti receptorjem programirane celične smrti 1 (PD-1) (IgG4 izotip kapa s spremembo zaporedja za stabilizacijo v predelu Fc), pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina, pH 5,2-5,8

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Melanom

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom.

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi (glejte poglavje 5.1).

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC – non-small cell lung carcinoma)

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni (glede kriterijev izbire glejte poglavje 5.1).

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine (glede kriterijev izbire glejte poglavje 5.1).

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq$ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS – tumour proportion score) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK.

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK.

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih.

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije. Bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje.

Klasični Hodgkinov limfom (cHL - classical Hodgkin lymphoma)

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom, pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT - autologous stem cell transplant) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja.

Urotelijski rak

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin, in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10, ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS) (glejte poglavje 5.1).

Ploščatocelični rak glave in vratu (HNSCC – head and neck squamous cell carcinoma)

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino (glejte poglavje 5.1).

Rak ledvičnih celic (RCC – renal cell carcinoma)

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji z aksitinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji z lenvatinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij (glede kriterijev izbire glejte poglavje 5.1).

Raki z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H - microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR - mismatch repair deficient)

Kolorektalni rak (CRC – colorectal cancer)
Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih z MSI-H ali dMMR kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah:
- prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka;
- zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu.

Ne-kolorektalni raki
Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z:
- napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje;
- neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju.

Rak požiralnika

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 (glejte poglavje 5.1).

Trojno negativen rak dojk (TNBC - triple negative breast cancer)

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojk ali trojno negativnim rakom dojk v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen (glejte poglavje 5.1).

Rak endometrija (EC – endometrial carcinoma)

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji z lenvatinibom indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje.

Rak materničnega vratu

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1.

Adenokarcinom želodca ali gastroezofagealnega prehoda (GEJ - gastro-oesophageal junction)

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1.

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 (glejte poglavje 5.1).

Rak biliarnega trakta (BTC - biliary tract carcinoma)

Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki specialisti z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Testiranje PD-L1

Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo (glejte poglavja 4.1, 4.4, 4.8 in 5.1).

Testiranje MSI/MMR

Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo (glejte poglavji 4.1 in 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah.

Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah.

Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil (SmPC - Summary of Product Characteristics) sočasno uporabljenih zdravil.

Bolnike je treba z zdravilom KEYTRUDA zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Opaženi so bili netipični odgovori (tj. prehodno začetno povečanje velikosti tumorja ali majhne nove lezije v prvih nekaj mesecih zdravljenja, čemur je sledilo zmanjšanje tumorja). Pri klinično stabilnih bolnikih z začetnimi znaki napredovanja bolezni je zdravljenje priporočljivo nadaljevati, dokler napredovanje bolezni ni potrjeno.

Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC, je treba zdravilo KEYTRUDA uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta.

Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje.

Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje.

Odložitev odmerka ali ukinitev zdravljenja (glejte tudi poglavje 4.4)
Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, kot je opisano v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve zdravljenja z zdravilom KEYTRUDA

imunsko pogojeni neželeni učinki	**izrazitost**	**prilagoditev zdravljenja**
pnevmonitis	2. stopnja	zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1*
	3. ali 4. stopnja ali ponovni pnevmonitis 2. stopnje	trajno ukinite
kolitis	2. ali 3. stopnja	zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1*
	4. stopnja ali ponovni kolitis 3. stopnje	trajno ukinite
nefritis	2. stopnja s kreatininom > 1,5- do ≤ 3-krat nad zgornjo normalno mejo (ZNM)	zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1*
	≥ 3. stopnja s kreatininom > 3-krat nad ZNM	trajno ukinite
endokrinopatije	adrenalna insuficienca in hipofizitis 2. stopnje	zadržite zdravljenje, dokler ni urejeno z nadomeščanjem hormonov
	adrenalna insuficienca ali simptomatski hipofizitis 3. ali 4. stopnje sladkorna bolezen tipa 1 povezana z ≥ 3. stopnjo hiperglikemije (glukoza > 250 mg/dl ali > 13,9 mmol/l) ali s ketoacidozo hipertiroidizem ≥ 3. stopnje	zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1* Pri bolnikih z endokrinopatijami 3. ali 4. stopnje, ki se izboljšajo na 2. ali nižjo stopnjo in se uredijo z nadomeščanjem hormonov, se po predhodnem postopnem zmanjševanju odmerka kortikosteroida (če je potrebno) lahko razmisli o nadaljevanju uporabe pembrolizumaba, če je to indicirano. V nasprotnem primeru je treba zdravljenje ukiniti.

imunsko pogojeni neželeni učinki	izrazitost	prilagoditev zdravljenja
	hipotiroidizem	Hipotiroidizem je mogoče urejati z nadomestnim zdravljenjem brez prekinitve osnovnega zdravljenja.
hepatitis **OPOMBA:** Za odmerjanje pri bolnikih z rakom ledvičnih celic, ki prejemajo **pembrolizumab v kombinaciji z aksitinibom** in imajo zvišane jetrne encime, glejte smernice za odmerjanje, ki so navedene v nadaljevanju.	2. stopnja z aspartat-aminotransferazo (AST) ali alanin-aminotransferazo (ALT) > 3- do 5-krat nad ZNM, ali s celokupnim bilirubinom > 1,5- do 3-krat nad ZNM	zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1*
	≥ 3. stopnja z AST ali ALT > 5-krat nad ZNM ali celokupni bilirubin > 3-krat nad ZNM	trajno ukinite
	v primeru metastaz v jetrih z zvišanjem AST ali ALT 2. stopnje glede na izhodišče, hepatitisa z zvišano AST ali ALT ≥ 50 %, kar traja ≥ 1 teden	trajno ukinite
kožne reakcije	3. stopnja ali v primeru suma na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN)	zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1*
	4. stopnja ali potrjen SJS ali TEN	trajno ukinite
drugi imunsko pogojeni neželeni učinki	glede na izrazitost in tip neželenega učinka (2. stopnja ali 3. stopnja)	zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1*
	miokarditis 3. ali 4. stopnje encefalitis 3. ali 4. stopnje Guillain-Barréjev sindrom 3. ali 4. stopnje	trajno ukinite
	4. stopnje ali ponovljen 3. stopnje	trajno ukinite
z infuzijo povezane reakcije	3. ali 4. stopnja	trajno ukinite

Opomba: Stopnje toksičnosti so navedene v skladu z verzijo 4.0 Terminološko poenotenih meril neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI-CTCAE v4; "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0").

* Če se z zdravljenjem povezani toksični učinek v 12 tednih po zadnjem odmerku zdravila KEYTRUDA ne zmanjša na stopnjo 0-1, ali če odmerjanja kortikosteroidov v 12 tednih ni mogoče zmanjšati na ≤ 10 mg prednizona ali ekvivalenta na dan, je treba zdravilo KEYTRUDA trajno ukiniti.

Varnost ponovne uvedbe zdravljenja s pembrolizumabom pri bolnikih, pri katerih se je pojavil imunsko pogojeni miokarditis, ni znana.

Če v preglednici 1 ni navedeno drugače, je treba zdravilo KEYTRUDA, bodisi kot samostojno bodisi kot kombinirano zdravljenje, trajno ukiniti v primeru imunsko pogojenih neželenih učinkov 4. stopnje ali ponovitve takšnih neželenih učinkov 3. stopnje.

V primeru hematoloških toksičnih neželenih učinkov 4. stopnje je treba le pri bolnikih s cHL uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1.

Zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji z aksitinibom pri raku ledvičnih celic
Za odmerjanje aksitiniba pri bolnikih z rakom ledvičnih celic, ki prejemajo zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji z aksitinibom, glejte SmPC za aksitinib. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več (glejte poglavje 5.1).

V primeru zvišanja jetrnih encimov pri bolnikih z rakom ledvičnih celic, zdravljenih z zdravilom KEYTRUDA v kombinaciji z aksitinibom:

- Če je ALT ali AST ≥ 3-krat nad ZNM, a < 10-krat nad ZNM, in celokupni bilirubin ob tem ni ≥ 2-krat nad ZNM, je treba zadržati uporabo tako zdravila KEYTRUDA kot aksitiniba, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1. Lahko se razmisli o zdravljenju s kortikosteroidi. Po okrevanju je mogoče razmisliti o ponovni uvedbi enega samega zdravila ali zaporedoma obeh. V primeru ponovne uporabe aksitiniba se lahko razmisli o zmanjšanju odmerka v skladu s SmPC aksitiniba.
- Če je ALT ali AST ≥ 10-krat nad ZNM, ali če je > 3-krat nad ZNM, in je ob tem celokupni bilirubin ≥ 2-krat nad ZNM, je treba trajno ukiniti tako zdravilo KEYTRUDA kot aksitinib in razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi.

Zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji z lenvatinibom
V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Zmanjšanja odmerkov zdravila KEYTRUDA niso priporočena.

Bolniki, ki so zdravljeni z zdravilom KEYTRUDA, morajo prejeti kartico za bolnika in morajo biti obveščeni o tveganjih, povezanih z zdravljenjem z zdravilom KEYTRUDA (glejte tudi Navodilo za uporabo).

Posebne populacije bolnikov
Starejši bolniki
Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Okvara ledvic
Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic zdravilo KEYTRUDA ni raziskano (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter
Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo KEYTRUDA ni raziskano (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila KEYTRUDA pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani, razen pri pediatričnih bolnikih z melanomom ali cHL. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Zdravilo KEYTRUDA je za intravensko uporabo. Aplicirati ga je treba v infuziji v 30 minutah. Zdravila KEYTRUDA se ne sme aplicirati s hitro infuzijo ali z bolusno injekcijo.

Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Ocena statusa PD-L1
Pri ocenjevanju statusa PD-L1 tumorja je pomembno izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da bi čim bolj zmanjšali možnost lažno negativnih ali lažno pozitivnih določitev.

Imunsko pogojeni neželeni učinki
Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Imunsko pogojeni neželeni učinki so se pojavili tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba. Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki prizadenejo več organskih sistemov, se lahko pojavijo hkrati.

V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide. Po izboljšanju na ≤ 1. stopnjo je treba začeti postopoma zmanjševati odmerek kortikosteroida v obdobju vsaj 1 meseca. Na podlagi maloštevilnih podatkov iz kliničnih študij se lahko pri bolnikih, pri katerih se imunsko pogojenih neželenih učinkov ne da obvladati z uporabo kortikosteroidov, razmisli o uporabi drugih sistemskih imunosupresivov.

Pembrolizumab se lahko začne znova uporabljati v 12 tednih po zadnjem odmerku zdravila KEYTRUDA, če se neželeni učinek zmanjša na ≤ 1. stopnjo in je bil odmerek kortikosteroida znižan na ≤ 10 mg prednizona ali ekvivalenta na dan.

Pembrolizumab je treba trajno ukiniti, če se kateri koli imunsko pogojeni neželeni učinek 3. stopnje znova pojavi oziroma če se pojavi toksičen imunsko pogojeni neželeni učinek 4. stopnje, razen v primeru endokrinopatij, ki so obvladljive z nadomeščanjem hormonov (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Imunsko pogojeni pnevmonitis
Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o pnevmonitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa. V primeru suma na pnevmonitis je treba pnevmonitis potrditi z radiografskim slikanjem in izključiti druge vzroke. Za učinke, ki so ≥ 2. stopnje, je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1-2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta, nato se jih postopno zmanjšuje); uporabo pembrolizumaba je treba v primeru pnevmonitisa 2. stopnje zadržati in jo v primeru pnevmonitisa 3., 4. stopnje ali ponovnega pnevmonitisa 2. stopnje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni kolitis
Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o kolitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa in izključiti druge vzroke. Za učinke, ki so ≥ 2. stopnje, je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1-2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta, nato se jih postopno zmanjšuje); uporabo pembrolizumaba je treba v primeru kolitisa 2. ali 3. stopnje zadržati in jo v primeru kolitisa 4. ali ponovne 3. stopnje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2). Upoštevati je treba morebitno tveganje za perforacije v prebavilih.

Imunsko pogojeni hepatitis
Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o hepatitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede sprememb delovanja jeter (na začetku zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano glede na klinično oceno) in simptomov hepatitisa ter izključiti druge vzroke. Uporabiti je treba kortikosteroide (začetni odmerek 0,5-1 mg/kg/dan (za učinke 2. stopnje) in 1-2 mg/kg/dan (za učinke ≥ 3. stopnje) prednizona ali ekvivalenta, nato se jih postopno zmanjšuje) in glede na izrazitost zvišanja jetrnih encimov uporabo pembrolizumaba zadržati ali pembrolizumab trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni nefritis
Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o nefritisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede sprememb delovanja ledvic in izključiti druge vzroke motenega delovanja ledvic. Za učinke, ki so ≥ 2. stopnje, je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1-2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta, nato se jih postopno zmanjšuje), uporabo pembrolizumaba je treba glede na izrazitost dviga kreatinina zadržati v primeru nefritisa 2. stopnje in jo v primeru nefritisa 3. ali 4. stopnje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojene endokrinopatije
Med zdravljenjem s pembrolizumabom so poročali o hudih endokrinopatijah, vključno z adrenalno insuficienco, hipofizitisom, sladkorno boleznijo tipa 1, diabetično ketoacidozo, hipotiroidizmom in hipertiroidizmom.

V primeru imunsko pogojenih endokrinopatij bo morda potrebno dolgotrajno hormonsko nadomestno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o adrenalni insuficienci (primarni in sekundarni). Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali tudi o hipofizitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov adrenalne insuficience in hipofizitisa (vključno s hipopituitarizmom) in izključiti druge vzroke. Za zdravljenje adrenalne insuficience je treba uporabiti kortikosteroide in drugo nadomeščanje hormonov, kot je klinično indicirano. Uporabo pembrolizumaba je treba v primeru adrenalne insuficience ali hipofizitisa 2. stopnje zadržati, dokler stanje ni urejeno z nadomeščanjem hormonov. Uporabo pembrolizumaba je treba v primeru adrenalne insuficience ali simptomatskega hipofizitisa 3. ali 4. stopnje zadržati ali ukiniti. Po postopnem zmanjševanju odmerka kortikosteroida (če je potrebno), se lahko razmisli o nadaljevanju uporabe pembrolizumaba (glejte poglavje 4.2). Za zagotovitev ustreznega nadomeščanja hormonov je treba spremljati delovanje hipofize in vrednosti hormonov.

Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o sladkorni bolezni tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede hiperglikemije ali drugih znakov in simptomov sladkorne bolezni. Za sladkorno bolezen tipa 1 je treba uporabiti insulin in uporabo pembrolizumaba v primeru sladkorne bolezni tipa 1 povezane z ≥ 3. stopnjo hiperglikemije ali s ketoacidozo zadržati, dokler ni dosežena presnovna urejenost (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o motnjah delovanja ščitnice, ki vključujejo hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis. Pojavijo se lahko kadar koli med zdravljenjem. O hipotiroidizmu so pogosteje poročali pri bolnikih s HNSCC, ki so se predhodno zdravili z obsevanjem. Bolnike je treba spremljati glede sprememb delovanja ščitnice (na začetku zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano glede na klinično oceno) ter kliničnih znakov in simptomov motenj delovanja ščitnice. Hipotiroidizem je mogoče urejati z nadomestnim zdravljenjem brez prekinitve osnovnega zdravljenja in brez kortikosteroidov. Hipertiroidizem je mogoče obvladovati simptomatsko. Uporabo pembrolizumaba je treba v primeru hipertiroidizma ≥ 3. stopnje zadržati, dokler se ne izboljša na ≤ 1. stopnjo. Za zagotovitev ustreznega nadomeščanja hormonov je treba spremljati delovanje ščitnice in vrednosti hormonov.

Pri bolnikih z endokrinopatijami 3. ali 4. stopnje, ki se izboljšajo na 2. ali nižjo stopnjo in so urejene z nadomeščanjem hormonov, če je to indicirano, se po postopnem zmanjševanju odmerka

kortikosteroida (če je potrebno) lahko razmisli o nadaljevanju uporabe pembrolizumaba. V nasprotnem primeru je treba zdravljenje ukiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo
Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o imunsko pogojenih hudih kožnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede hudih kožnih reakcij in izključiti druge vzroke. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba v primeru kožnih reakcij 3. stopnje, dokler se ne izboljšajo na ≤ 1. stopnjo, oziroma jo trajno ukiniti v primeru kožnih reakcij 4. stopnje in uporabiti kortikosteroide (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN) (glejte poglavje 4.8). V primeru suma na SJS in TEN je treba uporabo pembrolizumaba zadržati, bolnika pa napotiti k ustreznemu specialistu na preiskave in zdravljenje. V primeru potrditve SJS ali TEN je treba pembrolizumab trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Pri odločitvi glede uporabe pembrolizumaba pri bolnikih, ki so pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo imeli hude ali življenjsko nevarne kožne reakcije, je potrebna previdnost.

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki
V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih klinično pomembnih imunsko pogojenih neželenih učinkih: uveitisu, artritisu, miozitisu, miokarditisu, pankreatitisu, Guillain-Barréjevem sindromu, miasteničnem sindromu, hemolitični anemiji, sarkoidozi, encefalitisu, mielitisu, vaskulitisu, sklerozirajočem holangitisu, gastritisu, neinfektivnem cistitisu in hipoparatiroidizmu (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Glede na izrazitost in vrsto neželenega učinka je treba v primeru učinkov 2. ali 3. stopnje zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide.

Pembrolizumab se lahko začne znova uporabljati v 12 tednih po zadnjem odmerku zdravila KEYTRUDA, če se neželeni učinek zmanjša na ≤ 1. stopnjo in je bil odmerek kortikosteroida zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona ali ekvivalenta na dan.

Pembrolizumab je treba trajno ukiniti, če se kateri koli imunsko pogojeni neželeni učinek 3. stopnje znova pojavi oziroma če se pojavi imunsko pogojeni neželeni učinek 4. stopnje.

V primeru miokarditisa, encefalitisa ali Guillain-Barréjevega sindroma 3. ali 4. stopnje je treba pembrolizumab trajno ukiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Neželeni učinki, povezani s presaditvijo

Zavrnitev presadkov čvrstih organov
V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1, poročali o zavrnitvi presadkov čvrstih organov. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja s pembrolizumabom in tveganje za morebitno zavrnitev organa.

Zapleti alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplant)

Alogenska HSCT po zdravljenju s pembrolizumabom
Pri bolnikih s cHL, pri katerih je bila po predhodnem zdravljenju s pembrolizumabom opravljena alogenska HSCT, so opažali primere bolezni presadka proti gostitelju (GVHD - graft-versus-host-disease) in venookluzivne bolezni jeter (VOD - veno-occlusive disease). Dokler ne bo na voljo več podatkov, je treba pri vsakem bolniku posebej skrbno pretehtati možne koristi HSCT in možno večje tveganje za pojav zapletov, povezanih s presaditvijo (glejte poglavje 4.8).

Alogenska HSCT pred zdravljenjem s pembrolizumabom
Pri bolnikih z alogensko HSCT v anamnezi so po zdravljenju s pembrolizumabom poročali o akutni GVHD, vključno s smrtno GVHD. Bolniki, pri katerih se je po postopku presaditve razvila GVHD, imajo lahko povečano tveganje za pojav GVHD po zdravljenju s pembrolizumabom. Pri bolnikih z alogensko HSCT v anamnezi je treba pretehtati korist zdravljenja s pembrolizumabom in tveganje za možni pojav GVHD.

Z infuzijo povezane reakcije
Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). V primeru z infuzijo povezanih reakcij 3. ali 4. stopnje je treba infundiranje ustaviti in pembrolizumab trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2). Bolniki z infuzijo povezano reakcijo 1. ali 2. stopnje lahko pembrolizumab še naprej prejemajo pod skrbnim nadzorom; razmisliti je treba o premedikaciji z antipiretikom in antihistaminikom.

Uporaba pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo
Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je treba pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo uporabljati previdno po skrbni oceni možnih koristi in tveganj za posameznega bolnika (glejte poglavje 5.1).

Za bolezen specifični previdnostni ukrepi

Uporaba pembrolizumaba pri bolnikih z urotelijskim rakom, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino
Zdravniki morajo pred uvedbo zdravljenja s pembrolizumabom pri bolnikih z neugodnimi prognostičnimi dejavniki in/ali agresivnim potekom bolezni upoštevati zapozneli začetek delovanja pembrolizumaba. Pri urotelijskem raku so pri pembrolizumabu v 2 mesecih opažali večje število smrti kot pri kemoterapiji (glejte poglavje 5.1). Dejavnika, povezana z zgodnjimi smrtmi, sta bila hitro napredujoča bolezen med predhodnim zdravljenjem s platino in metastaze v jetrih.

Uporaba pembrolizumaba pri bolnikih z urotelijskim rakom, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin, in pri katerih tumorji izražajo PD-L1 s CPS ≥ 10
Med izhodiščnimi in prognostičnimi značilnostmi bolezni v raziskovani populaciji študije KEYNOTE-052 je bil del bolnikov, primernih za kombinirano zdravljenje na podlagi karboplatina, za katere so korist zdravljenja ocenili v primerjalni študiji (KEYNOTE-361). V študiji KEYNOTE-361 so pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo v 6 mesecih po začetku zdravljenja opazili večje število smrti, čemur je sledila dolgoročna korist za preživetje (glejte poglavje 5.1). Ugotoviti ni bilo mogoče nobenih posebnih dejavnikov, povezanih z zgodnjimi smrtmi. Zdravniki morajo pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih z urotelijskim rakom, ki veljajo za primerne za kombinirano kemoterapijo na osnovi karboplatina, upoštevati zapozneli začetek delovanja pembrolizumaba. Študija KEYNOTE-052 je vključevala tudi bolnike, primerne za samostojno kemoterapijo, za katere podatki o randomizaciji niso na voljo. Poleg tega pri bolnikih šibkejšega zdravja (npr. ocena zmogljivosti 3 po ECOG lestvici), ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, podatkov o varnosti in učinkovitosti ni na voljo. Dokler takšnih podatkov ni, je treba pembrolizumab v tej populaciji uporabljati previdno, po skrbni oceni možnih koristi in tveganj za posameznega bolnika.

Uporaba pembrolizumaba za prvo linijo zdravljenja bolnikov z NSCLC
Na splošno je bila pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom opažena večja pogostnost neželenih učinkov kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom ali pri zdravljenju samo s kemoterapijo, kar odraža vpliv vsake od teh komponent zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Neposredna primerjava pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo in samostojnega zdravljenja s pembrolizumabom ni na voljo.

Pred začetkom zdravljenja predhodno nezdravljenih bolnikov z NSCLC, pri katerih tumorji izražajo PD-L1, morajo zdravniki upoštevati razmerje med koristmi in tveganji razpoložljivih možnosti zdravljenja (samostojno zdravljenje s pembrolizumabom ali pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo).

V študiji KEYNOTE-042 so pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo v 4 mesecih po začetku zdravljenja ugotovili več smrti, čemur pa je sledila dolgoročna korist za preživetje (glejte poglavje 5.1).

Uporaba pembrolizumaba za prvo linijo zdravljenja bolnikov s HNSCC
Na splošno je bila pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom opažena večja pogostnost neželenih učinkov kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom ali pri zdravljenju samo s kemoterapijo, kar odraža vpliv vsake od teh komponent zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja bolnikov s HNSCC, pri katerih tumorji izražajo PD-L1, morajo zdravniki upoštevati razmerje med koristmi in tveganji razpoložljivih možnosti zdravljenja (samostojno zdravljenje s pembrolizumabom ali pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo) (glejte poglavje 5.1).

Uporaba pembrolizumaba za zdravljenje bolnic z napredovalim ali ponovljenim MSI-H ali dMMR rakom endometrija
Neposredne primerjave uporabe pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom in samostojnega zdravljenja s pembrolizumabom ni na voljo. Pred začetkom zdravljenja bolnic z napredovalim ali ponovljenim MSI-H ali dMMR rakom endometrija morajo zdravniki pretehtati razmerje med koristmi in tveganji razpoložljivih možnosti zdravljenja (samostojno zdravljenje s pembrolizumabom ali pembrolizumab v kombinaciji z lenvatinibom).

Uporaba pembrolizumaba pri adjuvantnem zdravljenju bolnikov z melanomom
Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so opazili nagnjenost k povečani pogostnosti hudih in resnih neželenih učinkov. Podatkov o varnosti pembrolizumaba pri bolnikih, starih ≥ 75 let, ki so zdravilo prejemali zaradi adjuvantnega zdravljenja melanoma, je malo.

Uporaba pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom za prvo linijo zdravljenja bolnikov z rakom ledvičnih celic
Če je bil pembrolizumab uporabljen z aksitinibom, so pri bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic poročali o pogostejših zvišanjih vrednosti ALT in AST 3. in 4. stopnje od pričakovanega (glejte poglavje 4.8). Jetrne encime je treba spremljati pred začetkom zdravljenja in periodično med zdravljenjem. Lahko se razmisli o pogostejšem spremljanju jetrnih encimov, kot v primeru uporabe zdravil v okviru samostojnega zdravljenja. Za obe zdravili je treba upoštevati navodila za ukrepanje (glejte poglavje 4.2 in SmPC aksitiniba).

Uporaba pembrolizumaba za prvo linijo zdravljenja bolnikov z MSI-H/dMMR CRC
V študiji KEYNOTE-177 so bile pri zdravljenju s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo v prvih 4 mesecih zdravljenja večje stopnje ogroženosti za pojav dogodkov, s katerimi so ocenjevali celokupno preživetje, čemur je sledila dolgoročna korist za preživetje pri pembrolizumabu (glejte poglavje 5.1).

Uporaba pembrolizumaba za prvo linijo zdravljenja bolnikov z BTC
Holangitis in infekcije biliarnega trakta niso neobičajni pri bolnikih z BTC. O dogodkih, povezanih s holangitisom, so poročali v študiji KEYNOTE-966 v obeh zdravljenih skupinah (pri 11,2 % [n = 59] preiskovancev v skupini, ki je prejemala pembrolizumab in kemoterapijo, in pri 10,3 % [n = 55] preiskovancev v skupini, ki je prejemala placebo in kemoterapijo). Bolniki z biliarnimi opornicami in drenažami (n = 74) so imeli v študiji KEYNOTE-966 zvišano tveganje za holangitis in okužbe biliarnega trakta (39,4 % [n = 13] preiskovancev iz skupine, ki je prejemala pembrolizumab in kemoterapijo, v primerjavi z 29,3 % [n = 12] preiskovancev iz skupine, ki je prejemala placebo in kemoterapijo). Bolnike z BTC (predvsem tiste z biliarnimi opornicami) je treba pred uvedbo zdravljenja ter nato redno naprej skrbno spremljati glede pojava holangitisa ali okužb biliarnega trakta.

Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije
V klinične študije niso bili vključeni bolniki z: aktivnimi metastazami v osrednjem živčevju, oceno zmogljivosti ≥ 2 po ECOG lestvici (razen pri urotelijskem raku in raku ledvičnih celic), okužbo s HIV,

hepatitisom B ali hepatitisom C (razen pri BTC), aktivno sistemsko avtoimunsko boleznijo, intersticijsko boleznijo pljuč, predhodnim pnevmonitisom, ki je zahteval sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi, anamnezo hude preobčutljivosti za drugo monoklonsko protitelo, ki se zdravijo z imunosupresivi in z anamnezo hudih imunsko pogojenih neželenih učinkov med zdravljenjem z ipilimumabom, opredeljenih kot toksičnost 4. ali 3. stopnje, ki je zahtevala več kot 12 tedensko zdravljenje s kortikosteroidi (> 10 mg/dan prednizona ali ekvivalenta). Bolniki z aktivnimi okužbami niso bili vključeni v klinične študije. Okužba je morala biti pozdravljena, preden so bolniki prejeli pembrolizumab. Bolniki, pri katerih so se aktivne okužbe pojavile med zdravljenjem s pembrolizumabom, so prejemali ustrezno zdravljenje. Bolniki s klinično pomembnimi motnjami ledvic (kreatinin > 1,5 x ZNM) ali motnjami jeter (bilirubin > 1,5 x ZNM, ALT, AST > 2,5 x ZNM brez prisotnosti metastaz v jetrih) že v izhodišču niso bili vključeni v klinične študije, zato je podatkov pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in zmerno do hudo okvaro jeter malo.

Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila KEYTRUDA pri bolnikih z očesnim melanomom je malo (glejte poglavje 5.1).

Pri takšnih bolnikih je pembrolizumab po skrbni oceni možnega povečanja tveganja za bolnika mogoče uporabiti ob ustreznem zdravstvenem vodenju.

Kartica za bolnike
Vsi predpisovalci zdravila KEYTRUDA morajo biti seznanjeni z informacijami za zdravnike in navodili za ukrepanje. Predpisovalec zdravila se mora o tveganjih, povezanih z zdravljenjem z zdravilom KEYTRUDA, pogovoriti z bolnikom. Bolnik bo prejel kartico za bolnika vsakokrat, ko mu bo zdravilo predpisano.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uradnih študij farmakokinetičnega medsebojnega delovanja zdravil s pembrolizumabom niso izvedli. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati.

Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po uvedbi zdravljenja s pembrolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4). Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi
Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost
Podatkov o uporabi pembrolizumaba pri nosečnicah ni. S pembrolizumabom niso izvedli študij vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih, vendar pa so v modelih brejosti pri miših ugotovili, da zaviranje signalizacije PD-L1 okvari toleranco na plod in povzroči večjo izgubo plodov (glejte poglavje 5.3). Ti rezultati kažejo na možno tveganje, da bi uporaba pembrolizumaba med nosečnostjo zaradi njegovega mehanizma delovanja lahko povzročila okvaro ploda, vključno z večjimi deleži splavov ali mrtvorojenosti. Znano je, da humani imunoglobulini G4 (IgG4) prehajajo skozi placentno pregrado, in ker je pembrolizumab IgG4, obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod. Pembrolizumaba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s pembrolizumabom.

Dojenje
Ni znano, ali se pembrolizumab izloča v materino mleko. Ker pa je znano, da se protitelesa lahko izločajo v materino mleko, tveganja za novorojence/otroke ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja s pembrolizumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja s pembrolizumabom za mater.

Plodnost
Kliničnih podatkov o možnih učinkih pembrolizumaba na plodnost ni na voljo. V 1- in 6-mesečnih študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri opicah niso zaznali opaznih učinkov na spolne organe samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pembrolizumab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so po uporabi pembrolizumaba poročali o omotici in utrujenosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Pembrolizumab je najpogosteje povezan z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Večina, vključno s hudimi učinki, je po uvedbi ustreznega zdravljenja ali ukinitvi zdravljenja s pembrolizumabom izzvenela (glejte "Opis izbranih neželenih učinkov" spodaj). Pogostnosti, navedene spodaj in v preglednici 2, temeljijo na vseh poročanih neželenih učinkih zdravila, ne glede na raziskovalčevo oceno o vzročnosti.

Pembrolizumab kot samostojno zdravljenje (glejte poglavje 4.2)
Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije (glejte poglavje 4.4). Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov.

Pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo (glejte poglavje 4.2)
Kadar je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji, pred uvedbo zdravljenja glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil za ostale komponente kombiniranega zdravljenja.

Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 5183 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejemali pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (52 %), navzea (52 %), utrujenost (35 %), diareja (33 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje apetita (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (27 %) in nevtropenija (25 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba 75 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, in pri

bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %.

Pembrolizumab v kombinaciji z zaviralcem tirozin-kinaze (TKI - tyrosine kinase inhibitor) (glejte poglavje 4.2)
V primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pred uvedbo zdravljenja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za aksitinib ali lenvatinib. Za dodatne informacije o varnosti lenvatiniba v zvezi z napredovalim RCC glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisplyx, v zvezi z napredovalim EC pa povzetek glavnih značilnosti zdravila Lenvima. Za dodatne informacije o varnosti aksitiniba pri zvišanih jetrnih encimih glejte tudi poglavje 4.4.

Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg aksitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici
V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah samostojnega zdravljenja s pembrolizumabom ali zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo ali drugimi protitumorskimi zdravili ali o katerih so poročali v obdobju trženja pembrolizumaba. Ti učinki so prikazani po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (od ≥ 1/100 do < 1/10), občasni (od ≥ 1/1000 do < 1/100), redki (od ≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri kombiniranem zdravljenju se lahko pojavijo neželeni učinki, za katere je znano, da se lahko pojavijo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom ali zdravljenju s posameznimi komponentami kombiniranega zdravljenja, tudi če o teh neželenih učinkih v kliničnih študijah kombiniranega zdravljenja niso poročali.
Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja.

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom†

	Samostojno zdravljenje	**Kombinacija s kemoterapijo**	**Kombinacija z aksitinibom ali lenvatinibom**
Infekcijske in parazitske bolezni			
Zelo pogosti			okužba urinarnega trakta
Pogosti	pljučnica	pljučnica	pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Zelo pogosti	anemija	anemija, nevtropenija, trombocitopenija	anemija
Pogosti	trombocitopenija, nevtropenija, limfopenija	febrilna nevtropenija, levkopenija, limfopenija	nevtropenija, trombocitopenija, limfopenija, levkopenija

	Samostojno zdravljenje	Kombinacija s kemoterapijo	Kombinacija z aksitinibom ali lenvatinibom
Občasni	levkopenija, imunska trombocitopenija, eozinofilija	eozinofilija	eozinofilija
Redki	hemofagocitna limfohistiocitoza, hemolitična anemija, čista aplazija rdečih krvnih celic	hemolitična anemija, imunska trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema			
Pogosti	z infuzijo povezana reakcija*	z infuzijo povezana reakcija*	z infuzijo povezana reakcija*
Občasni	sarkoidoza*		
Redki		sarkoidoza	
Neznana pogostnost	zavrnitev presadka čvrstega organa		
Bolezni endokrinega sistema			
Zelo pogosti	hipotiroidizem*	hipotiroidizem*	hipotiroidizem
Pogosti	hipertiroidizem	adrenalna insuficienca*, tiroiditis*, hipertiroidizem*	adrenalna insuficienca*, hipertiroidizem, tiroiditis*
Občasni	adrenalna insuficienca*, hipofizitis*, tiroiditis*	hipofizitis*	hipofizitis*
Redki	hipoparatiroidizem	hipoparatiroidizem	hipoparatiroidizem
Presnovne in prehranske motnje			
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita	hipokaliemija, zmanjšanje apetita	zmanjšanje apetita
Pogosti	hiponatriemija, hipokaliemija, hipokalciemija	hiponatriemija, hipokalciemija	hiponatriemija, hipokaliemija, hipokalciemija
Občasni	sladkorna bolezen tipa 1*	sladkorna bolezen tipa 1*	sladkorna bolezen tipa 1*
Psihiatrične motnje			
Zelo pogosti		nespečnost	
Pogosti	nespečnost		nespečnost
Bolezni živčevja			
Zelo pogosti	glavobol	periferna nevropatija, glavobol	glavobol, disgevzija
Pogosti	omotica, periferna nevropatija, letargija, disgevzija	omotica, disgevzija, letargija	omotica, periferna nevropatija, letargija
Občasni	miastenični sindrom*, epilepsija	encefalitis*, epilepsija	miastenični sindrom*, encefalitis*
Redki	Guillain-Barréjev sindrom*, encefalitis*, mielitis*, optični nevritis, meningitis (aseptični)*	miastenični sindrom, Guillain-Barréjev sindrom*, optični nevritis	optični nevritis
Očesne bolezni			
Pogosti	suho oko	suho oko	suho oko
Občasni	uveitis*		uveitis*

	Samostojno zdravljenje	Kombinacija s kemoterapijo	Kombinacija z aksitinibom ali lenvatinibom
Redki	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada	uveitis*	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada
Srčne bolezni			
Pogosti	motnja srčnega ritma‡ (vključno z atrijsko fibrilacijo)	motnja srčnega ritma‡ (vključno z atrijsko fibrilacijo)	motnja srčnega ritma‡ (vključno z atrijsko fibrilacijo)
Občasni	miokarditis, perikardialna efuzija, perikarditis	miokarditis*, perikardialna efuzija, perikarditis	miokarditis, perikardialna efuzija
Žilne bolezni			
Zelo pogosti			hipertenzija
Pogosti	hipertenzija	hipertenzija	
Občasni		vaskulitis*	vaskulitis*
Redki	vaskulitis*		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Zelo pogosti	dispneja, kašelj	dispneja, kašelj	dispneja, kašelj
Pogosti	pnevmonitis*	pnevmonitis*	pnevmonitis*
Bolezni prebavil			
Zelo pogosti	diareja, bolečine v trebuhu*, navzea, bruhanje, zaprtost	diareja, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu*, zaprtost	diareja, bolečine v trebuhu*, navzea, bruhanje, zaprtost
Pogosti	kolitis*, suha usta	kolitis*, gastritis*, suha usta	kolitis*, pankreatitis*, gastritis*, suha usta
Občasni	pankreatitis*, gastritis*, razjede v prebavilih*	pankreatitis*, razjede v prebavilih*	razjede v prebavilih*
Redki	perforacija tankega črevesa	perforacija tankega črevesa	perforacija tankega črevesa
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Pogosti	hepatitis*	hepatitis*	hepatitis*
Redki	sklerozirajoči holangitis	sklerozirajoči holangitis*	
Bolezni kože in podkožja			
Zelo pogosti	pruritus*, izpuščaj*	alopecija, pruritus*, izpuščaj*	izpuščaj*, pruritus*
Pogosti	hude kožne reakcije*, eritem, dermatitis, suha koža, vitiligo*, ekcem, alopecija, akneiformni dermatitis	hude kožne reakcije*, eritem, dermatitis, suha koža, akneiformni dermatitis, ekcem	hude kožne reakcije*, dermatitis, suha koža, eritem, akneiformni dermatitis, alopecija
Občasni	psoriaza, lihenoidna keratoza*, papule, spremembe barve las/dlak	psoriaza, vitiligo*, papule	ekcem, lihenoidna keratoza*, psoriaza, vitiligo*, papule, spremembe barve las/dlak
Redki	Stevens-Johnsonov sindrom, nodozni eritem, toksična epidermalna nekroliza	Stevens-Johnsonov sindrom, lihenoidna keratoza*, nodozni eritem, spremembe barve las/dlak	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom

	Samostojno zdravljenje	Kombinacija s kemoterapijo	Kombinacija z aksitinibom ali lenvatinibom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina*, artralgija	mišično-skeletna bolečina*, artralgija	artralgija, mišično-skeletna bolečina*, miozitis*, bolečine v okončini
Pogosti	miozitis*, bolečine v okončini, artritis*	miozitis*, bolečine v okončini, artritis*	artritis*
Občasni	tendosinovitis*	tendosinovitis*	tendosinovitis*
Redki	Sjögrenov sindrom	Sjögrenov sindrom	Sjögrenov sindrom
Bolezni sečil			
Pogosti		akutna okvara ledvic	nefritis*
Občasni	nefritis*	nefritis*, neinfektivni cistitis	
Redki	neinfektivni cistitis		neinfektivni cistitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Zelo pogosti	utrujenost, astenija, edem*, zvišana telesna temperatura	utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura	utrujenost, astenija, edem*, zvišana telesna temperatura
Pogosti	gripi podobna bolezen, mrzlica	edem*, gripi podobna bolezen, mrzlica	gripi podobna bolezen, mrzlica
Preiskave			
Zelo pogosti		zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza	zvišana lipaza, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišan kreatinin v krvi
Pogosti	zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, hiperkalciemija, zvišan bilirubin v krvi, zvišan kreatinin v krvi	zvišan bilirubin v krvi, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, hiperkalciemija	zvišana amilaza, zvišan bilirubin v krvi, zvišana alkalna fosfataza v krvi, hiperkalciemija
Občasni	zvišana amilaza	zvišana amilaza	

†Pogostnosti neželenih učinkov, navedene v preglednici 2, morda niso v celoti posledica le zdravljenja s pembrolizumabom, temveč lahko odražajo tudi osnovno bolezen ali uporabo drugih zdravil v kombinaciji.
‡Na podlagi standardne poizvedbe, vključno z bradikardnimi in tahikardnimi motnjami srčnega ritma.

*Naslednji izrazi predstavljajo skupino sorodnih učinkov, ki opisujejo zdravstveno stanje, ne enega posameznega učinka:

- z infuzijo povezana reakcija (preobčutljivost na zdravilo, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost, z infuzijo povezana preobčutljivostna reakcija, sindrom sproščanja citokinov in serumska bolezen)
- sarkoidoza (kožna sarkoidoza in pljučna sarkoidoza)
- hipotiroidizem (miksedem, imunsko pogojeni hipotiroidizem in avtoimunski hipotiroidizem)
- adrenalna insuficienca (Addisonova bolezen, akutna adrenokortikalna insuficienca in sekundarna adrenokortikalna insuficienca)
- tiroiditis (avtoimunski tiroiditis, tihi tiroiditis, bolezni ščitnice, akutni tiroiditis in imunsko pogojeni tiroiditis)
- hipertiroidizem (Basedowova bolezen)
- hipofizitis (hipopituitarizem in limfocitni hipofizitis)
- sladkorna bolezen tipa 1 (diabetična ketoacidoza)
- miastenični sindrom (miastenija gravis, vključno s poslabšanjem)
- encefalitis (avtoimunski encefalitis in neinfektivni encefalitis)
- Guillain-Barréjev sindrom (aksonska nevropatija in demielinizacijska polinevropatija)
- mielitis (vključno s transverznim mielitisom)
- aseptični meningitis (meningitis in neinfekcijski meningitis)
- uveitis (horioretinitis, iritis in iridociklitis)
- miokarditis (avtoimunski miokarditis)
- vaskulitis (vaskulitis centralnega živčnega sistema, aortitis in arteritis velikih celic)
- pnevmonitis (intersticijska bolezen pljuč, organizirajoča pljučnica, imunsko pogojeni pnevmonitis, imunsko pogojena bolezen pljuč in avtoimunska bolezen pljuč)
- bolečine v trebuhu (nelagodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v spodnjem delu trebuha)
- kolitis (mikroskopski kolitis, enterokolitis, hemoragični enterokolitis, avtoimunski kolitis in imunsko pogojeni enterokolitis)
- gastritis (erozivni gastritis in hemoragični gastritis)
- pankreatitis (avtoimunski pankreatitis, akutni pankreatitis in imunsko pogojeni pankreatitis)
- razjede v prebavilih (razjede želodca in dvanajstnika)
- hepatitis (avtoimunski hepatitis, imunsko pogojeni hepatitis, z zdravilom izzvana poškodba jeter in akutni hepatitis)
- sklerozirajoči holangitis (imunsko pogojeni holangitis)
- pruritus (urtikarija, papulozna urtikarija in srbenje spolovil)
- izpuščaj (eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, vezikularni izpuščaj in izpuščaj na spolovilih)
- hude kožne reakcije (eksfoliativni izpuščaj, pemfigus in naslednji neželeni učinki $\geq$ 3. stopnje: kožni vaskulitis, bulozni dermatitis, eksfoliativni dermatitis, generaliziran eksfoliativni dermatitis, multiformni eritem, lihen planus, oralni lihen planus, pemfigoid, pruritus, izpuščaj na spolovilih, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, pustulozni izpuščaj, kožna nekroza in toksična kožna erupcija)
- vitiligo (depigmentacija kože, hipopigmentacija kože in hipopigmentacija vek)
- lihenoidna keratoza (lichen planus in lichen sclerosus)
- mišično-skeletna bolečina (mišično-skeletno nelagodje, bolečine v hrbtu, mišično-skeletna togost, mišično-skeletna bolečina v prsnem košu in tortikolis)
- miozitis (mialgija, miopatija, nekrotizirajoči miozitis, revmatična polimialgija in rabdomioliza)
- artritis (oteklost sklepov, poliartritis, sklepni izliv, avtoimunski artritis in imunsko pogojeni artritis)
- tendosinovitis (tendinitis, sinovitis in bolečina v kitah)
- nefritis (avtoimunski nefritis, imunsko pogojeni nefritis, tubulointersticijski nefritis in odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic ali akutna poškodba ledvic z dokazanim nefritisom, nefrotski sindrom, glomerulonefritis, membranski glomerulonefritis in akutni glomerulonefritis)
- edem (periferni edem, generaliziran edem, preobremenitev s tekočino, zastajanje tekočine, edem vek in edem ustnic, edem obraza, lokaliziran edem in periorbitalni edem)

Opis izbranih neželenih učinkov

Podatki za spodaj opisane imunsko pogojene neželene učinke so pridobljeni pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejemali pembrolizumab po štirih različnih shemah odmerjanja (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne ali 200 mg na 3 tedne) (glejte poglavje 5.1). Navodila za ukrepanje pri teh neželenih učinkih so opisana v poglavju 4.4.

Imunsko pogojeni neželeni učinki (glejte poglavje 4.4)

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pnevmonitis se je pojavil pri 324 bolnikih (4,2 %), ki so prejemali pembrolizumab; pri 143 bolnikih (1,9 %) je bil 2. stopnje, pri 81 bolnikih (1,1 %) 3. stopnje, pri 19 bolnikih (0,2 %) 4. stopnje in pri 9 bolnikih (0,1 %) 5. stopnje. Mediani čas do pojava pnevmonitisa je bil 3,9 meseca (v razponu od 2 dni do 27,2 meseca). Njegovo mediano trajanje je bilo 2,0 meseca (v razponu od 1 dneva do 51,0+ meseca). Pnevmonitis se je pojavil pogosteje pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z obsevanjem v predelu prsnega koša (8,1 %), kot pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z

obsevanjem v predelu prsnega koša (3,9 %). Pnevmonitis je bil razlog za ukinitev zdravljenja s pembrolizumabom pri 131 bolnikih (1,7 %). Izzvenel je pri 196 bolnikih, pri 6 je pustil posledice.

Pnevmonitis se je pojavil pri 230 bolnikih (6,1 %) z NSCLC; pri 103 bolnikih (2,7 %) je bil 2. stopnje, pri 63 bolnikih (1,7 %) 3. stopnje, pri 17 bolnikih (0,4 %) 4. stopnje in pri 10 bolnikih (0,3 %) 5. stopnje. Pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC se je pnevmonitis pojavil pri 8,9 % tistih, ki so imeli v anamnezi predhodno obsevanje prsnega koša. Pri bolnikih s cHL je bila pojavnost pnevmonitisa (vseh stopenj) v razponu od 5,2 % v študiji KEYNOTE-087 (n = 210) do 10,8 % v študiji KEYNOTE-204 (n = 148).

Imunsko pogojeni kolitis
Kolitis se je pojavil pri 158 bolnikih (2,1 %), ki so prejemali pembrolizumab; pri 49 bolnikih (0,6 %) je bil 2. stopnje, pri 82 bolnikih (1,1 %) 3. stopnje in pri 6 bolnikih (0,1 %) 4. stopnje. Mediani čas do pojava kolitisa je bil 4,3 meseca (v razponu od 2 dni do 24,3 meseca). Njegovo mediano trajanje je bilo 1,1 meseca (v razponu od 1 dneva do 45,2 meseca). Kolitis je bil razlog za ukinitev zdravljenja s pembrolizumabom pri 48 bolnikih (0,6 %). Izzvenel je pri 132 bolnikih, pri 2 je pustil posledice. Pri bolnikih s CRC, ki so prejemali pembrolizumab kot samostojno zdravilo (n = 153), je pojavnost kolitisa znašala 6,5 % (vse stopnje); pojavnost 3. stopnje je bila 2,0 %, 4. stopnje pa 1,3 %.

Imunsko pogojeni hepatitis
Hepatitis se je pojavil pri 80 bolnikih (1,0 %), ki so prejemali pembrolizumab; pri 12 bolnikih (0,2 %) je bil 2. stopnje, pri 55 bolnikih (0,7 %) 3. stopnje in pri 8 bolnikih (0,1 %) 4. stopnje. Mediani čas do pojava hepatitisa je bil 3,5 meseca (v razponu od 8 dni do 26,3 meseca). Njegovo mediano trajanje je bilo 1,3 meseca (v razponu od 1 dneva do 29,0+ meseca). Hepatitis je bil razlog za ukinitev zdravljenja s pembrolizumabom pri 37 bolnikih (0,5 %). Izzvenel je pri 60 bolnikih.

Imunsko pogojeni nefritis
Nefritis se je pojavil pri 37 bolnikih (0,5 %), ki so prejemali pembrolizumab kot samostojno zdravilo; pri 11 bolnikih (0,1 %) je bil 2. stopnje, pri 19 bolnikih (0,2 %) 3. stopnje in pri 2 bolnikih (< 0,1 %) 4. stopnje. Mediani čas do pojava nefritisa je bil 4,2 meseca (v razponu od 12 dni do 21,4 meseca). Njegovo mediano trajanje je bilo 3,3 meseca (v razponu od 6 dni do 28,2+ meseca). Nefritis je bil razlog za ukinitev zdravljenja s pembrolizumabom pri 17 bolnikih (0,2 %). Izzvenel je pri 25 bolnikih, pri 5 je pustil posledice. Pri bolnikih z neploščatoceličnim NSCLC, ki so se zdravili s pembrolizumabom v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine (n = 488), je pojavnost nefritisa znašala 1,4 % (vse stopnje). Pojavnost 3. stopnje je bila 0,8 %, 4. stopnje pa 0,4 %.

Imunsko pogojene endokrinopatije
Adrenalna insuficienca se je pojavila pri 74 bolnikih (1,0 %), ki so prejemali pembrolizumab; pri 34 bolnikih (0,4 %) je bila 2. stopnje, pri 31 bolnikih (0,4 %) 3. stopnje in pri 4 bolnikih (0,1 %) 4. stopnje. Mediani čas do pojava adrenalne insuficience je bil 5,4 meseca (v razponu od 1 dneva do 23,7 meseca). Njegovo mediano trajanje ni bilo doseženo (v razponu od 3 dni do 40,1+ meseca). Adrenalna insuficienca je bila razlog za ukinitev zdravljenja s pembrolizumabom pri 13 bolnikih (0,2 %). Izzvenela je pri 28 bolnikih, pri 11 je pustila posledice.

Hipofizitis se je pojavil pri 52 bolnikih (0,7 %), ki so prejemali pembrolizumab; pri 23 bolnikih (0,3 %) je bil 2. stopnje, pri 24 bolnikih (0,3 %) 3. stopnje in pri 1 bolniku (< 0,1 %) 4. stopnje. Mediani čas do pojava hipofizitisa je bil 5,9 meseca (v razponu od 1 dneva do 17,7 meseca). Njegovo mediano trajanje je bilo 3,6 meseca (v razponu od 3 dni do 48,1+ meseca). Hipofizitis je bil razlog za ukinitev zdravljenja s pembrolizumabom pri 14 bolnikih (0,2 %). Izzvenel je pri 23 bolnikih, pri 8 je pustil posledice.

Hipertiroidizem se je pojavil pri 394 bolnikih (5,2 %), ki so prejemali pembrolizumab; pri 108 bolnikih (1,4 %) je bil 2. stopnje in pri 9 bolnikih (0,1 %) 3. stopnje. Mediani čas do pojava hipertiroidizma je bil 1,4 meseca (v razponu od 1 dneva do 23,2 meseca). Njegovo mediano trajanje je bilo 1,6 meseca (v razponu od 4 dni do 43,1+ meseca). Hipertiroidizem je bil razlog za ukinitev zdravljenja s pembrolizumabom pri 4 bolnikih (0,1 %). Izzvenel je pri 326 bolnikih (82,7 %), pri 11 je pustil posledice. Pri bolnikih z melanomom, NSCLC in RCC, ki so prejemali pembrolizumab kot

samostojno adjuvantno zdravljenje (n = 2060), je pojavnost hipertiroidizma znašala 11,0 %, od katerih je bila večina 1. ali 2. stopnje.

Hipotiroidizem se je pojavil pri 939 bolnikih (12,3 %), ki so prejemali pembrolizumab; pri 687 bolnikih (9,0 %) je bil 2. stopnje in pri 8 bolnikih (0,1 %) 3. stopnje. Mediani čas do pojava hipotiroidizma je bil 3,4 meseca (v razponu od 1 dneva do 25,9 meseca). Njegovo mediano trajanje ni bilo doseženo (v razponu od 2 dni do 63,0+ meseca). Zaradi hipotiroidizma so zdravljenje s pembrolizumabom ukinili pri 6 bolnikih (0,1 %). Hipotiroidizem je izzvenel pri 216 bolnikih (23,0 %), pri 16 je pustil posledice. Pri bolnikih s cHL (n = 389) je bila pojavnost hipotiroidizma 17 % (v vseh primerih 1. ali 2. stopnje). Pri bolnikih s HNSCC, ki so prejemali samostojno zdravljenje s pembrolizumabom (n = 909), je pojavnost hipotiroidizma znašala 16,1 % (vse stopnje). Pojavnost 3. stopnje je bila 0,3 %. Pri bolnikih s HNSCC, ki so prejemali pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (n = 276), je bila pojavnost hipotiroidizma 15,2 %, vsi primeri so bili 1. ali 2. stopnje. Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom (n = 1456), je znašala pojavnost hipotiroidizma 46,2 % (vse stopnje) z 0,8 % 3. ali 4. stopnje. Pri bolnikih z melanomom, NSCLC in RCC, ki so prejemali pembrolizumab kot samostojno adjuvantno zdravljenje (n = 2060), je pojavnost hipotiroidizma znašala 18,5 %, od katerih je bila večina 1. ali 2. stopnje.

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo
Imunsko pogojene hude kožne reakcije so se pojavile pri 130 bolnikih (1,7 %), ki so prejemali pembrolizumab; pri 11 bolnikih (0,1 %) so bile 2. stopnje, pri 103 bolnikih (1,3 %) 3. stopnje, pri 1 bolniku (< 0,1 %) 4. stopnje in pri 1 bolniku (< 0,1 %) 5. stopnje. Mediani čas do pojava hudih kožnih reakcij je bil 2,8 meseca (v razponu od 2 dni do 25,5 meseca). Mediano trajanje hudih kožnih reakcij je bilo 1,9 meseca (v razponu od 1 dneva do 47,1+ meseca). Hude kožne reakcije so bile razlog za ukinitev zdravljenja s pembrolizumabom pri 18 bolnikih (0,2 %). Izzvenele so pri 95 bolnikih, pri 2 so pustile posledice.

Redko so opazili primere SJS in TEN, v nekaterih primerih so se ti končali s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zapleti alogenske HSCT pri cHL
Med 14 bolniki v študiji KEYNOTE-013, pri katerih je bila po zdravljenju s pembrolizumabom opravljena alogenska HSCT, so pri 6 bolnikih poročali o akutni GVHD in pri 1 bolniku o kronični GVHD, v nobenem primeru s smrtnim izidom. Pri dveh bolnikih se je pojavila VOD jeter, v enem primeru s smrtnim izidom. Pri enem bolniku se je po presaditvi pojavil sindrom presaditve (*engraftment syndrome*).

Med 32 bolniki v študiji KEYNOTE-087, pri katerih je bila po zdravljenju s pembrolizumabom opravljena alogenska HSCT, so pri 16 bolnikih poročali o akutni GVHD in pri 7 bolnikih o kronični GVHD, v dveh primerih s smrtnim izidom. Pri nobenem bolniku se ni pojavila VOD jeter. Pri nobenem bolniku se po presaditvi ni pojavil sindrom presaditve.

Med 14 bolniki v študiji KEYNOTE-204, pri katerih je bila po zdravljenju s pembrolizumabom opravljena alogenska HSCT, so pri 8 bolnikih poročali o akutni GVHD in pri 3 bolnikih o kronični GVHD, v nobenem primeru s smrtnim izidom. Pri nobenem bolniku se ni pojavila VOD jeter. Pri enem bolniku se je po presaditvi pojavil sindrom presaditve.

Zvišanje jetrnih encimov med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom pri raku ledvičnih celic
V klinični študiji pri predhodno nezdravljenih bolnikih z rakom ledvičnih celic, ki so prejemali pembrolizumab v kombinaciji z aksitinibom, je bila pogostnost zvišanj vrednosti ALT ali AST 3. in 4. stopnje večja od pričakovane (zvišanje vrednosti ALT 20 %, zvišanje vrednosti AST 13 %). Mediani čas do zvišanja vrednosti ALT je bil 2,3 meseca (v razponu od 7 dni do 19,8 meseca). Pri bolnikih z vrednostjo ALT ≥ 3-kratno ZNM (2. do 4. stopnja, n = 116) se je vrednost ALT v 94 % znižala na 0. ali 1. stopnjo. Devetinpetdeset odstotkov bolnikov z zvišano vrednostjo ALT je prejemalo sistemske kortikosteroide. Med bolniki, ki so okrevali, so pri 92 (84 %) ponovno uporabili

ali pembrolizumab (3 %) ali aksitinib (31 %) kot samostojni zdravljenji ali kombinacijo obeh (50 %). Pri teh bolnikih se pri 55 % zvišanje vrednosti ALT na > 3-krat nad ZNM ni ponovilo, bolniki, pri katerih se je vrednost ALT ponovno zvišala za > 3-krat nad ZNM, pa so vsi okrevali. Jetrnih učinkov 5. stopnje ni bilo.

Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti
Pri bolnikih, ki so se zdravili s pembrolizumabom kot samostojnim zdravilom, je bil delež bolnikov, pri katerih je prišlo do premika vrednosti laboratorijskih parametrov od izhodiščnih do nepravilnosti 3. ali 4. stopnje, naslednji: 9,4 % za zmanjšanje števila limfocitov, 7,4 % za znižanje vrednosti natrija, 5,8 % za znižanje vrednosti hemoglobina, 5,3 % za znižanje vrednosti fosfata, 5,3 % za zvišanje vrednosti glukoze, 3,3 % za zvišanje vrednosti ALT, 3,1 % za zvišanje vrednosti AST, 2,6 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 2,3 % za znižanje vrednosti kalija, 2,1 % za zvišanje vrednosti kalija, 1,9 % za zmanjšanje števila nevtrofilcev, 1,8 % za zmanjšanje števila trombocitov, 1,8 % za zvišanje vrednosti kalcija, 1,7 % za zvišanje vrednosti bilirubina, 1,5 % za znižanje vrednosti kalcija, 1,4 % za znižanje vrednosti albumina, 1,3 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 1,2 % za znižanje vrednosti glukoze, 0,8 % za zmanjšanje števila levkocitov, 0,7 % za zvišanje vrednosti magnezija, 0,5 % za zvišanje vrednosti natrija, 0,4 % za zvišanje vrednosti hemoglobina in 0,2 % za znižanje vrednosti magnezija.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pembrolizumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je bil delež bolnikov, pri katerih je prišlo do premika vrednosti laboratorijskih parametrov od izhodiščnih do nepravilnosti 3. ali 4. stopnje, naslednji: 39,9 % za zmanjšanje števila nevtrofilcev, 25,5 % za zmanjšanje števila limfocitov, 23,3 % za zmanjšanje števila levkocitov, 20,8 % za znižanje vrednosti hemoglobina, 13,7 % za zmanjšanje števila trombocitov, 10,4 % za znižanje vrednosti natrija, 7,7 % za znižanje vrednosti kalija, 7,3 % za znižanje vrednosti fosfata, 5,7 % za zvišanje vrednosti ALT, 5,5 % za zvišanje vrednosti glukoze, 5,3 % za zvišanje vrednosti AST, 3,6 % za zvišanje vrednosti bilirubina, 3,5 % za znižanje vrednosti kalcija, 3,4 % za zvišanje vrednosti kalija, 3,1 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 2,8 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 2,6 % za znižanje vrednosti albumina, 1,7 % za zvišanje vrednosti kalcija, 1,0 % za znižanje vrednosti glukoze, 0,5 % za zvišanje vrednosti natrija in 0,1 % za zvišanje vrednosti hemoglobina.

Pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom, so bili deleži bolnikov, pri katerih je prišlo do premika od izhodiščne vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti 3. ali 4. stopnje, naslednji: 23,0 % za zvišanje vrednosti lipaze (ni bila merjena pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab in aksitinib), 12,0 % za zmanjšanje števila limfocitov, 11,4 % za znižanje vrednosti natrija, 11,2 % za zvišanje vrednosti amilaze, 11,2 % za zvišanje vrednosti trigliceridov, 10,4 % za zvišanje vrednosti ALT, 8,9 % za zvišanje vrednosti AST, 7,8 % za zvišanje vrednosti glukoze, 6,8 % za znižanje vrednosti fosfata, 6,1 % za znižanje vrednosti kalija, 5,1 % za zvišanje vrednosti kalija, 4,5 % za zvišanje vrednosti holesterola, 4,4 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 4,2 % za znižanje vrednosti hemoglobina, 4,0 % za znižanje vrednosti magnezija, 3,5 % za zmanjšanje števila nevtrofilcev, 3,1 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 3,0 % za zmanjšanje števila trombocitov, 2,8 % za zvišanje vrednosti bilirubina, 2,2 % za znižanje vrednosti kalcija, 1,7 % za zmanjšanje števila belih krvnih celic, 1,6 % za zvišanje vrednosti magnezija, 1,5 % za zvišanje vrednosti INR protrombina, 1,4 % za znižanje vrednosti glukoze, 1,2 % za znižanje vrednosti albumina, 1,2 % za zvišanje vrednosti kalcija, 0,4 % za zvišanje vrednosti natrija in 0,1 % za zvišanje vrednosti hemoglobina.

Imunogenost
V kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom v odmerku 2 mg/kg telesne mase na tri tedne, 200 mg na tri tedne ali 10 mg/kg telesne mase na dva ali tri tedne v obliki samostojnega zdravljenja, je imelo 36 (1,8 %) od 2034 ocenljivih bolnikov pozitiven izvid testiranja med zdravljenjem nastalih protiteles proti pembrolizumabu, od katerih je 9 (0,4 %) bolnikov imelo nevtralizirajoča protitelesa proti pembrolizumabu. V primeru nastanka vežočih ali nevtralizirajočih protiteles proti pembrolizumabu niso ugotovili spremenjenega farmakokinetičnega ali varnostnega profila.

Pediatrična populacija
Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v študiji I./II. faze KEYNOTE-051 ocenili pri 161 pediatričnih bolnikih, starih od 9 mesecev do 17 let, z napredovalim melanomom, limfomom ali PD-L1-pozitivnimi, napredovalimi, ponovljenimi ali neodzivnimi solidnimi tumorji v odmerku 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne. Populacija s cHL (n = 22) je vključevala bolnike, stare od 11 do 17 let. Varnostni profil je bil pri pediatričnih bolnikih na splošno podoben kot pri odraslih, zdravljenih s pembrolizumabom. Najpogostejši neželeni učinki (o katerih so poročali pri vsaj 20 % pediatričnih bolnikov) so bili zvišana telesna temperatura (33 %), bruhanje (30 %), glavobol (26 %), bolečine v trebuhu (22 %), anemija (21 %), kašelj (21 %) in zaprtost (20 %). Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali pri samostojnem zdravljenju, je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Šestinsedemdeset (47,2 %) bolnikov je imelo enega ali več neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje, 5 od teh bolnikov (3,1 %) je imelo enega ali več neželenih učinkov, ki so povzročili smrt. Pogostnosti temeljijo na vseh poročanih neželenih učinkih zdravila, ne glede na raziskovalčevo oceno o vzročnosti. Dolgoročni podatki o varnosti pembrolizumaba pri mladostnikih z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, ki so zdravljeni adjuvantno, trenutno niso na voljo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Informacij o prevelikem odmerjanju pembrolizumaba ni.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci PD-1/PDL-1 (receptor programirane celične smrti 1/ligand 1). Oznaka ATC: L01FF02

Mehanizem delovanja
Zdravilo KEYTRUDA je humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na receptor programirane celične smrti 1 (PD-1) in blokira njegovo interakcijo z ligandi PD-L1 in PD-L2. PD-1 receptor je negativni regulator aktivnosti T celic, ki je dokazano povezana z nadzorovanjem imunskega odziva T celic. Zdravilo KEYTRUDA okrepi odziv T celic, vključno s protitumorskim odzivom, tako, da povzroči blokado vezave PD-1 na PD-L1 in PD-L2, ki sta izražena na antigen prezentirajočih celicah in sta lahko izražena na tumorskih ali drugih celicah v mikrookolju tumorja.

Antiangiogeni učinek lenvatiniba (multi-TKI) v kombinaciji z imunostimulacijskim učinkom pembrolizumaba (zdravilo proti PD-1) ustvari mikrookolje tumorja z večjo aktivacijo celic T, ki pomaga premagati primarno in pridobljeno odpornost proti imunoterapiji in lahko izboljša tumorske odgovore v primerjavi s katerim koli od samostojnih zdravljenj. V predkliničnih modelih na miših so zaviralci PD-1 skupaj z zaviralci TKI pokazali večje protitumorsko delovanje kot vsaka posamezna učinkovina.

Klinična učinkovitost in varnost
V kliničnih študijah so pri bolnikih z melanomom ali predhodno zdravljenim NSCLC primerjali odmerke pembrolizumaba 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 10 mg/kg telesne mase na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 tedna. Na podlagi modeliranja in simulacije razmerja

odmerek/izpostavljenost za učinkovitost in varnost pembrolizumaba ni klinično pomembnih razlik v učinkovitosti ali varnosti pembrolizumaba med odmerki 200 mg na 3 tedne, 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne in 400 mg na 6 tednov (glejte poglavje 4.2).

Melanom
KEYNOTE-006: kontrolirana študija pri bolnikih z melanomom, ki predhodno niso bili zdravljeni z ipilimumabom
Varnost in učinkovitost pembrolizumaba so raziskali v študiji KEYNOTE-006. To je bila multicentrična, odprta, kontrolirana študija III. faze pri bolnikih z napredovalim melanomom, ki predhodno niso bili zdravljeni z ipilimumabom. Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1:1) na zdravljenje s pembrolizumabom v odmerku 10 mg/kg telesne mase na 2 tedna (n = 279) ali na 3 tedne (n = 277) ali na zdravljenje z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg telesne mase na 3 tedne (n = 278). Pri bolnikih, ki so imeli melanom z mutacijo BRAF V600E, ni bilo zahtevano predhodno zdravljenje z zaviralcem BRAF.

Bolnike so s pembrolizumabom zdravili do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Klinično stabilni bolniki z začetnimi znaki napredovanja bolezni so lahko nadaljevali zdravljenje, dokler napredovanje bolezni ni bilo potrjeno. Stanje tumorja so ocenili po 12 tednih, potem na 6 tednov do 48. tedna in potem na 12 tednov.

Od 834 bolnikov je bilo 60 % moških, 44 % starih ≥ 65 let (mediana starost je bila 62 let [razpon 18-89]) in 98 % je bilo belcev. Petinšestdeset odstotkov bolnikov je imelo M1c stadij, 9 % jih je imelo v anamnezi metastaze v možganih, 66 % jih predhodno ni prejemalo zdravljenja, 34 % pa jih je predhodno prejemalo eno zdravljenje. Enaintrideset odstotkov bolnikov je imelo oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 1, 69 % je imelo oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 0 in 32 % jih je imelo zvišan LDH. O mutacijah BRAF so poročali pri 302 bolnikih (36 %). Med bolniki, ki so imeli tumorje z mutacijo BRAF, jih je bilo 139 (46 %) predhodno zdravljenih z zaviralcem BRAF.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival, ocenjeno po integrirani radiološki in onkološki presoji [IRO] na podlagi meril RECIST, različica 1.1) ter celokupno preživetje (OS - overall survival). Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili objektivni delež odgovora (ORR - objective response rate) in trajanje odgovora. Preglednica 3 povzema ključna merila učinkovitosti končne analize, opravljene po najmanj 21 mesecih spremljanja, pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z ipilimumabom. Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni na podlagi končne analize sta prikazani na slikah 1 in 2.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-006

opazovani dogodek	pembrolizumab 10 mg/kg telesne mase na 3 tedne n = 277	pembrolizumab 10 mg/kg telesne mase na 2 tedna n = 279	ipilimumab 3 mg/kg telesne mase na 3 tedne n = 278
celokupno preživetje (OS)			
število (%) bolnikov z dogodkom	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
vrednost p†	< 0,001	< 0,001	---
mediana v mesecih (95 % IZ)	ni doseženo (24, NP)	ni doseženo (22, NP)	16 (14, 22)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)			
število (%) bolnikov z dogodkom	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
vrednost p†	< 0,001	< 0,001	---
mediana v mesecih (95 % IZ)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
najboljši objektivni odgovor			
ORR % (95 % IZ)	36 % (30; 42)	37 % (31; 43)	13 % (10; 18)
popolni odgovor	13 %	12 %	5 %
delni odgovor	23 %	25 %	8 %
trajanje odgovora‡			
mediana v mesecih (razpon)	ni doseženo (2,0; 22,8+)	ni doseženo (1,8; 22,8+)	ni doseženo (1,1+; 23,8+)
% še trajajočih po 18 mesecih	68 %§	71 %§	70 %§

* Razmerje ogroženosti (HR - hazard ratio) (pembrolizumab v primerjavi z ipilimumabom) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

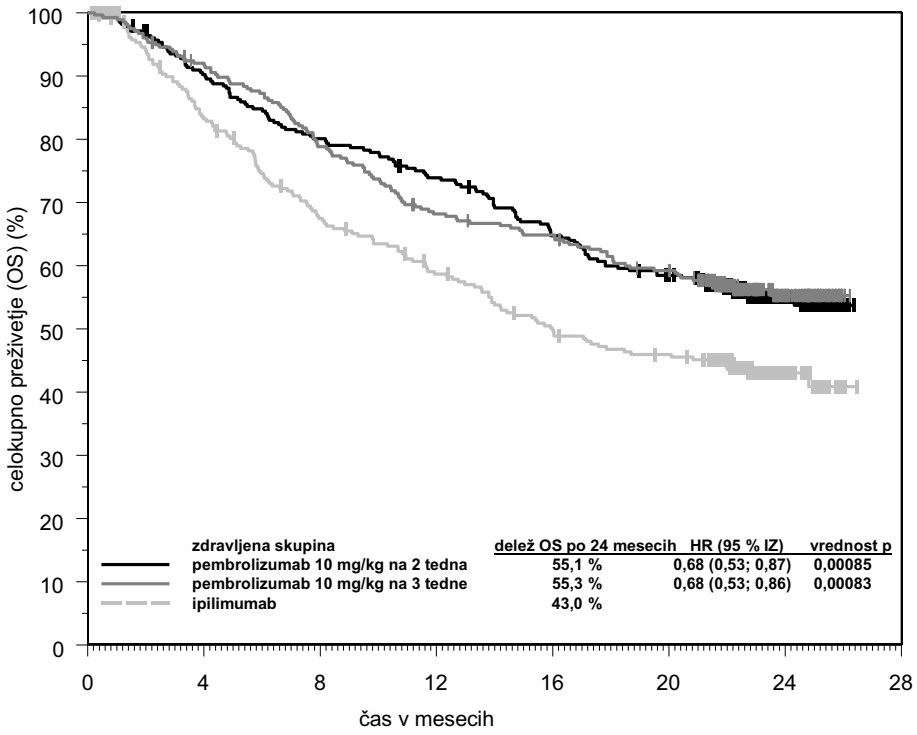
† Na podlagi stratificiranega log-rank testa

‡ Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni oziroma delni odgovor

§ Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene

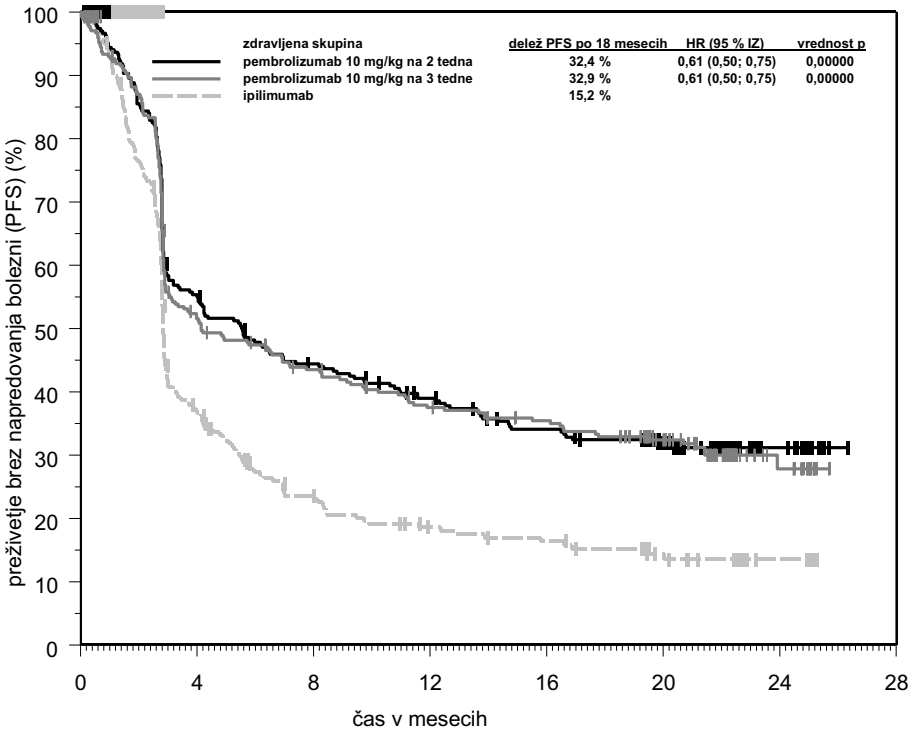
NP = ni podatka

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-006 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT – intent to treat population))



število izpostavljenih tveganju								
pembrolizumab 10 mg/kg na 2 tedna:	279	249	221	202	176	156	44	0
pembrolizumab 10 mg/kg na 3 tedne:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-006 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju								
pembrolizumab 10 mg/kg na 2 tedna:	279	148	116	98	82	52	16	0
pembrolizumab 10 mg/kg na 3 tedne:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: kontrolirana študija pri bolnikih z melanomom, predhodno zdravljenih z ipilimumabom

Varnost in učinkovitost pembrolizumaba so raziskali v študiji KEYNOTE-002. To je bila multicentrična, dvojno slepa, kontrolirana študija pri bolnikih z napredovalim melanomom, ki so bili predhodno zdravljeni z ipilimumabom in, v primeru pozitivne mutacije BRAF V600, z zaviralcem BRAF ali MEK. Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1:1) na zdravljenje s pembrolizumabom v odmerku 2 (n = 180) ali 10 mg/kg telesne mase (n = 181) na 3 tedne ali na kemoterapijo (n = 179, vključno z dakarbazinom, temozolomidom, karboplatinom, paklitakselom ali kombinacijo karboplatin + paklitaksel). V študijo niso bili vključeni bolniki z avtoimunskimi boleznimi in bolniki, ki so prejemali imunosupresivno zdravljenje; dodatna merila za nevključitev so bila anamneza hudih ali življenjsko nevarnih imunsko pogojenih neželenih učinkov zaradi zdravljenja z ipilimumabom, kar je bilo opredeljeno kot kateri koli toksični učinek 4. stopnje ali toksični učinek 3. stopnje, ki je zahteval več kot 12 tedensko zdravljenje s kortikosteroidi (> 10 mg/dan prednizona ali ekvivalenta); še trajajoč neželen učinek ≥ 2. stopnje od predhodnega zdravljenja z ipilimumabom; predhodna huda preobčutljivost za druga monoklonska protitelesa; anamneza pnevmonitisa ali intersticijske bolezni pljuč; okužba s HIV, hepatitisom B ali hepatitisom C in ocena zmogljivosti ≥ 2 po ECOG lestvici.

Bolnike so s pembrolizumabom zdravili do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Klinično stabilni bolniki z začetnimi znaki napredovanja bolezni so lahko nadaljevali zdravljenje, dokler napredovanje bolezni ni bilo potrjeno. Stanje tumorja so ocenili po 12 tednih, potem na 6 tednov do 48. tedna in potem na 12 tednov. Bolniki na kemoterapiji, pri katerih je po prvi predvideni oceni bolezni po 12 tednih zdravljenja prišlo do napredovanja bolezni, ki je bilo neodvisno potrjeno, so lahko prešli na dvojno slepo prejemanje pembrolizumaba v odmerku 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na 3 tedne.

Od 540 bolnikov je bilo 61 % moških, 43 % starih ≥ 65 let (mediana starost je bila 62 let [razpon 15-89]) in 98 % je bilo belcev. Dvainosemdeset odstotkov je imelo M1c stadij, 73 % je imelo predhodno vsaj dve in 32 % je imelo predhodno tri ali več sistemskih zdravljenj za napredovali

melanom. Petinštirideset odstotkov bolnikov je imelo oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici, 40 % jih je imelo zvišan LDH in 23 % jih je imelo tumor z mutacijo BRAF.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni, ocenjeno po IRO na podlagi meril RECIST, različica 1.1, ter celokupno preživetje. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili celokupni delež odgovora in trajanje odgovora. Preglednica 4 povzema ključna merila učinkovitosti končne analize pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ipilimumabom, Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni pa je prikazana na sliki 3. Glede na PFS je bil pembrolizumab v obeh skupinah učinkovitejši kot kemoterapija, pri čemer ni bilo razlik med posameznimi odmerki pembrolizumaba. Končna analiza celokupnega preživetja (nekorigirana za možne moteče vplive terapevtskega prehoda) ni pokazala statistično značilne razlike med pembrolizumabom in kemoterapijo. Terapevtski prehod je bil narejen pri 55 % bolnikov, randomiziranih na kemoterapijo; ti bolniki so nato prejemali zdravljenje s pembrolizumabom.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-002

opazovani dogodek	**pembrolizumab 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne n = 180**	**pembrolizumab 10 mg/kg telesne mase na 3 tedne n = 181**	**kemoterapija n = 179**
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)			
število (%) bolnikov z dogodkom	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
vrednost p†	< 0,001	< 0,001	---
mediana v mesecih (95 % IZ)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
celokupno preživetje (OS)			
število (%) bolnikov z dogodkom	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
vrednost p†	0,1173	0,0106‡	---
mediana v mesecih (95 % IZ)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
najboljši objektivni odgovor			
ORR % (95 % IZ)	22 % (16; 29)	28 % (21; 35)	5 % (2; 9)
popolni odgovor	3 %	7 %	0 %
delni odgovor	19 %	20 %	5 %
trajanje odgovora§			
mediana v mesecih (razpon)	22,8 (1,4+; 25,3+)	ni doseženo (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% še trajajočih po 12 mesecih	73 %¶	79 %¶	0 %¶

* Razmerje ogroženosti (HR) (pembrolizumab v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

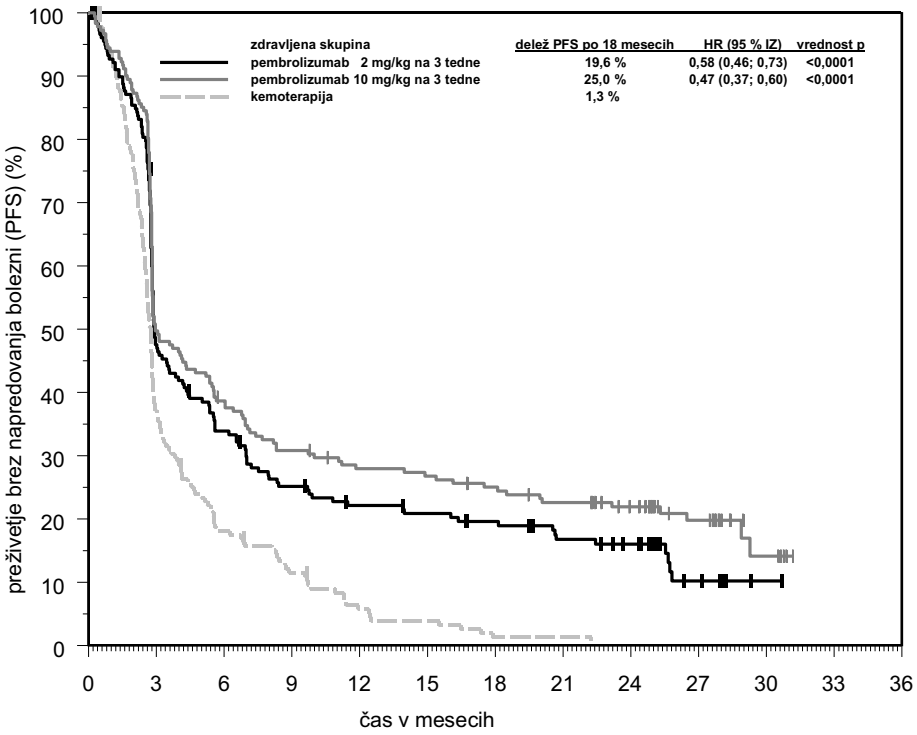
† Na podlagi stratificiranega log-rank testa

‡ Ni statistično značilno po prilagoditvi glede multiplikativnosti

§ Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni oziroma delni odgovor, v končni analizi

¶ Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene

Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-002 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju							
pembrolizumab 2 mg/kg na 3 tedne:	180	59	36	29	19	1	0
pembrolizumab 10 mg/kg na 3 tedne:	181	69	48	42	30	5	0
kemoterapija:	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: odprta študija pri bolnikih z melanomom, ki predhodno niso bili zdravljeni z ipilimumabom in predhodno zdravljenih z ipilimumabom

Varnost in učinkovitost pembrolizumaba pri bolnikih z napredovalim melanomom so raziskali v nekontrolirani, odprti študiji KEYNOTE-001. Učinkovitost so ocenili pri 276 bolnikih iz dveh opredeljenih kohort. Ena je vključevala bolnike, ki so bili predhodno zdravljeni z ipilimumabom (in zaviralcem BRAF ali MEK, če so imeli pozitivno mutacijo BRAF V600), druga pa bolnike, ki predhodno niso bili zdravljeni z ipilimumabom. Bolnike so randomizirali na zdravljenje s pembrolizumabom v odmerku 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne ali 10 mg/kg telesne mase na 3 tedne. Bolnike so s pembrolizumabom zdravili do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Klinično stabilni bolniki z začetnimi znaki napredovanja bolezni so lahko nadaljevali zdravljenje, dokler napredovanje bolezni ni bilo potrjeno. Merila za nevključitev so bila podobna kot v študiji KEYNOTE-002.

Od 89 bolnikov, ki so prejemali pembrolizumab v odmerku 2 mg/kg telesne mase in so bili predhodno zdravljeni z ipilimumabom, je bilo 53 % moških, 33 % starih ≥ 65 let, mediana starost pa je bila 59 let (razpon: 18-88). Vsi bolniki razen dveh so bili belci. Štiriinosemdeset odstotkov je imelo M1c stadij in 8 % bolnikov je imelo v anamnezi metastaze v možganih. Sedemdeset odstotkov bolnikov je predhodno prejelo vsaj dve in 35 % bolnikov tri ali več sistemskih zdravljenj za napredovali melanom. Mutacije BRAF so bile ugotovljene pri 13 % študijske populacije. Vsi bolniki, ki so imeli tumorje z mutacijo BRAF, so bili predhodno zdravljeni z zaviralcem BRAF.

Od 51 bolnikov, ki so prejemali pembrolizumab v odmerku 2 mg/kg telesne mase in predhodno niso bili zdravljeni z ipilimumabom, je bilo 63 % moških, 35 % starih ≥ 65 let, mediana starost pa je bila 60 let (razpon: 35-80). Vsi bolniki razen enega so bili belci. Triinšestdeset odstotkov je imelo M1c stadij in 2 % bolnikov sta imela v anamnezi metastaze v možganih. Petinštirideset odstotkov jih predhodno ni bilo zdravljenih zaradi napredovalega melanoma. Mutacije BRAF so bile ugotovljene pri 20 (39 %) bolnikih. Med bolniki, ki so imeli tumorje z mutacijo BRAF, jih je bilo 10 (50 %) predhodno zdravljenih z zaviralcem BRAF.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bil ORR, ocenjen po neodvisni presoji na podlagi RECIST 1.1. Sekundarna merila izida učinkovitosti so bila delež nadzora nad boleznijo (DCR, vključno s popolnim odgovorom, delnim odgovorom in stabilno boleznijo), trajanje odgovora, preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje. Odgovor tumorja so ocenjevali v 12-tedenskih presledkih. Preglednica 5 povzema ključna merila učinkovitosti pri bolnikih, predhodno zdravljenih ali še nezdravljenih z ipilimumabom, ki so prejemali pembrolizumab v odmerku 2 mg/kg telesne mase, na podlagi vsaj 30 mesečnega časa spremljanja pri vseh bolnikih.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-001

opazovani dogodek	**pembrolizumab 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne pri bolnikih, ki so predhodno prejemali ipilimumab n = 89**	**pembrolizumab 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne pri bolnikih, ki predhodno niso prejemali ipilimumaba n = 51**
najboljši objektivni odgovor* po IRO†		
ORR % (95 % IZ)	26 % (17; 36)	35 % (22; 50)
popolni odgovor	7 %	12 %
delni odgovor	19 %	24 %
delež nadzora nad boleznijo %‡	48 %	49 %
trajanje odgovora§		
mediana v mesecih (razpon)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% še trajajočih po 24 mesecih¶	75 %	71 %
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
mediana v mesecih (95 % IZ)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
delež preživetja brez napredovanja bolezni po 12 mesecih	34 %	38 %
celokupno preživetje (OS)		
mediana v mesecih (95 % IZ)	18,9 (11, ni na voljo)	28,0 (14, ni na voljo)
delež celokupnega preživetja po 24 mesecih	44 %	56 %

* Vključuje bolnike, ki izhodiščno po neodvisni radiološki presoji niso imeli merljive bolezni
† IRO = integrirana radiološka in onkološka presoja z uporabo RECIST 1.1
‡ Na podlagi najboljšega odgovora "stabilna bolezen" ali boljše
§ Pri bolnikih, ki so imeli po neodvisni presoji potrjen odgovor, za začetek le-tega se upošteva datum, ko je bil odgovor prvič zabeležen; n = 23 za bolnike, predhodno zdravljene z ipilimumabom, in n = 18 za bolnike, ki predhodno niso bili zdravljeni z ipilimumabom
¶ Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene

Rezultati pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ipilimumabom (n = 84) ali nezdravljenih z ipilimumabom (n = 52), ki so prejemali pembrolizumab v odmerku 10 mg/kg telesne mase na 3 tedne, so bili podobni kot pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab v odmerku 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne.

Analize podpopulacij

Status mutacije BRAF pri melanomu
V okviru končne analize v študiji KEYNOTE-002 je bila opravljena analiza podskupin bolnikov z divjim tipom BRAF (n = 414; 77 %) ali mutacijo BRAF s predhodnim zdravljenjem BRAF (n = 126; 23 %), kot je povzeto v preglednici 6.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti glede na status mutacij BRAF v študiji KEYNOTE-002

	divji tip BRAF		mutacija BRAF s predhodnim zdravljenjem BRAF	
opazovani dogodek	**pembrolizumab 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne (n = 136)**	**kemoterapija (n = 137)**	**pembrolizumab 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne (n = 44)**	**kemoterapija (n = 42)**
PFS HR* (95 % IZ)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS HR* (95 % IZ)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Razmerje ogroženosti (HR) (pembrolizumab v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

V okviru končne analize v študiji KEYNOTE-006 je bila opravljena analiza podskupin bolnikov z divjim tipom BRAF (n = 525; 63 %), z mutacijo BRAF in brez predhodnega zdravljenja BRAF (n = 163; 20 %) ter z mutacijo BRAF in predhodnim zdravljenjem BRAF (n = 139; 17 %), kot je povzeto v preglednici 7.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti glede na status mutacij BRAF v študiji KEYNOTE-006

	divji tip BRAF		mutacija BRAF brez predhodnega zdravljenja BRAF		mutacija BRAF s predhodnim zdravljenjem BRAF	
opazovani dogodek	**pembrolizumab 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne (kumulativno)**	**ipilimumab (n = 170)**	**pembrolizumab 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne (kumulativno)**	**ipilimumab (n = 55)**	**pembrolizumab 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne (kumulativno)**	**ipilimumab (n = 52)**
PFS HR* (95 % IZ)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS HR* (95 % IZ)	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 %

* Razmerje ogroženosti (HR) (pembrolizumab v primerjavi z ipilimumabom) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

Status PD-L1 pri melanomu

V okviru končne analize v študiji KEYNOTE-002 je bila opravljena analiza podskupin bolnikov, ki so bili PD-L1 pozitivni (izraženost PD-L1 pri ≥ 1 % tumorskih in s tumorjem povezanih imunskih celic v primerjavi z vsemi razpoložljivimi tumorskimi celicami - ocena po lestvici MEL), in PD-L1 negativni. Testiranje izraženosti PD-L1 je bilo opravljeno retrospektivno z imunohistokemičnim (IHC - *immunohistochemistry*) preizkusom s protitelesom 22C3 proti PD-L1. Med bolniki, ki jih je bilo mogoče oceniti glede izraženosti PD-L1 (79 %), je bilo 69 % (n = 294) PD-L1 pozitivnih in 31 % (n = 134) PD-L1 negativnih. Preglednica 8 povzema rezultate učinkovitosti glede na izraženost PD-L1.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti glede na izraženost PD-L1 v študiji KEYNOTE-002

opazovani dogodek	pembrolizumab 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne	kemoterapija	pembrolizumab 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne	kemoterapija
	PD-L1 pozitivni		PD-L1 negativni	
PFS HR* (95 % IZ)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS HR* (95 % IZ)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Razmerje ogroženosti (HR) (pembrolizumab v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

V okviru končne analize v študiji KEYNOTE-006 je bila opravljena analiza podskupin bolnikov, ki so bili PD-L1 pozitivni (n = 671; 80 %), in PD-L1 negativni (n = 150; 18 %). Med bolniki, ki jih je bilo mogoče oceniti glede izraženosti PD-L1 (98 %), je bilo 82 % PD-L1 pozitivnih in 18 % PD-L1 negativnih. Preglednica 9 povzema rezultate učinkovitosti glede na izraženost PD-L1.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti glede na izraženost PD-L1 v študiji KEYNOTE-006

opazovani dogodek	pembrolizumab 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne (kumulativno)	ipilimumab	pembrolizumab 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne (kumulativno)	ipilimumab
	PD-L1 pozitivni		PD-L1 negativni	
PFS HR* (95 % IZ)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS HR* (95 % IZ)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Razmerje ogroženosti (HR) (pembrolizumab v primerjavi z ipilimumabom) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

Očesni melanom

Med 20 preiskovanci z očesnim melanomom, ki so bili vključeni v študijo KEYNOTE-001, ni bilo objektivnega odgovora; o stabilni bolezni so poročali pri 6 bolnikih.

KEYNOTE-716: S placebom nadzorovana študija adjuvantnega zdravljenja bolnikov s kirurško odstranjenim melanomom v stadiju IIB ali IIC

Učinkovitost pembrolizumaba so ovrednotili v študiji KEYNOTE-716, to je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri bolnikih s kirurško odstranjenim melanomom v stadiju IIB ali IIC. Skupno 976 bolnikov so randomizirali (v razmerju 1:1) na prejemanje pembrolizumaba v odmerku 200 mg na tri tedne (ali pediatričnega odmerka [za starost od 12 do 17 let] 2 mg/kg intravensko [do največ 200 mg] na tri tedne) (n = 487) ali placeba (n = 489) do enega leta oziroma do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Randomizacija je bila stratificirana glede na T stadije po 8. izdaji kriterijev Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC - American Joint Committee on Cancer). Bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo ali z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijo, ali z melanomom sluznice ali očesa niso bili primerni za sodelovanje v študiji. Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni zaradi melanoma (razen z operacijo) niso bili primerni za sodelovanje v študiji. Pri bolnikih so slikovne preiskave opravljali vsakih šest mesecev od randomizacije do 4. leta, nato pa enkrat na leto v 5. letu po randomizaciji ali do ponovitve bolezni, kar koli je nastopilo prej.

Izhodiščne značilnosti 976 bolnikov so bile: mediana starost 61 let (v razponu od 16 do 87; 39 % starih 65 let ali več; 2 bolnika mladostnika [eden na študijsko skupino]), 60 % moških ter ocena zmogljivosti po ECOG 0 (93 %) ali 1 (7 %). Štiriinšestdeset odstotkov bolnikov je imelo stadij IIB in 35 % stadij IIC.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS - recurrence-free survival) v celotni populaciji, ocenjeno s strani raziskovalca. Preživetje brez ponovitve bolezni je bilo opredeljeno kot čas med datumom randomizacije in datumom prve ponovitve (lokalno, regionalno ali oddaljene metastaze) ali smrti, kar koli je nastopilo prej. Sekundarni merili izida sta bili preživetje brez oddaljenih metastaz (DMFS - distant metastasis-free survival) in celokupno preživetje (OS) v celotni populaciji. Celokupno preživetje ni bilo formalno ocenjeno v času teh analiz. Študija je uvodoma v vnaprej določeni vmesni analizi pokazala statistično značilno izboljšanje RFS (HR 0,65; 95 % IZ 0,46; 0,92; vrednost p = 0,00658) pri bolnikih, randomiziranih v skupino s pembrolizumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na placebo. Rezultati, ki so jih poročali iz vnaprej določene končne analize za RFS z medianim časom spremljanja 20,5 meseca so povzeti v preglednici 10. Posodobljeni rezultati za RFS z medianim časom spremljanja 38,5 meseca so bili skladni s končno analizo RFS za bolnike, randomizirane v skupino s pembrolizumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na placebo (HR 0,62; 95 % IZ 0,49; 0,79) (glejte sliko 4). Študija je v vnaprej določeni vmesni analizi z medianim časom spremljanja 26,9 meseca pokazala statistično značilno izboljšanje DMFS (HR 0,64; 95 % IZ 0,47; 0,88; vrednost p = 0,00292) pri bolnikih, randomiziranih v skupino s pembrolizumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi v skupino s placebom. Rezultati, ki so jih poročali iz vnaprej določene končne analize za DMFS z medianim časom spremljanja 38,5 meseca so povzeti v preglednici 10 in na sliki 5.

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-716

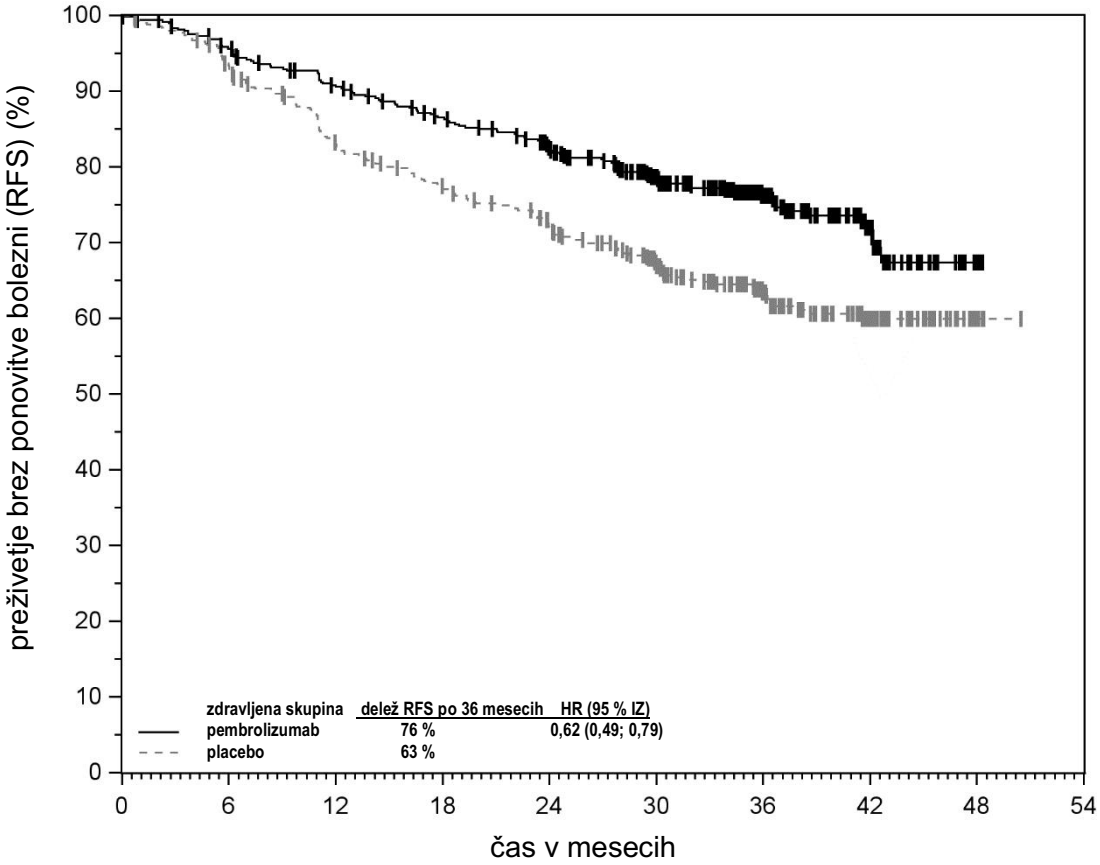
opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg na 3 tedne n = 487**	**placebo n = 489**
preživetje brez ponovitve bolezni (RFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	72 (15 %)	115 (24 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	ND (ND, ND)	ND (29,9; ND)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,61 (0,45; 0,82)	
vrednost p (stratificirani log-rank)†	0,00046	
preživetje brez oddaljenih metastaz (DMFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	74 (15,2 %)	119 (24,3 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	ND (ND, ND)	ND (ND, ND)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,59 (0,44; 0,79)	

* Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

† Nominalna vrednost p na podlagi log-rank testa s stratifikacijo glede na T stadije po 8. izdaji kriterijev Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC).

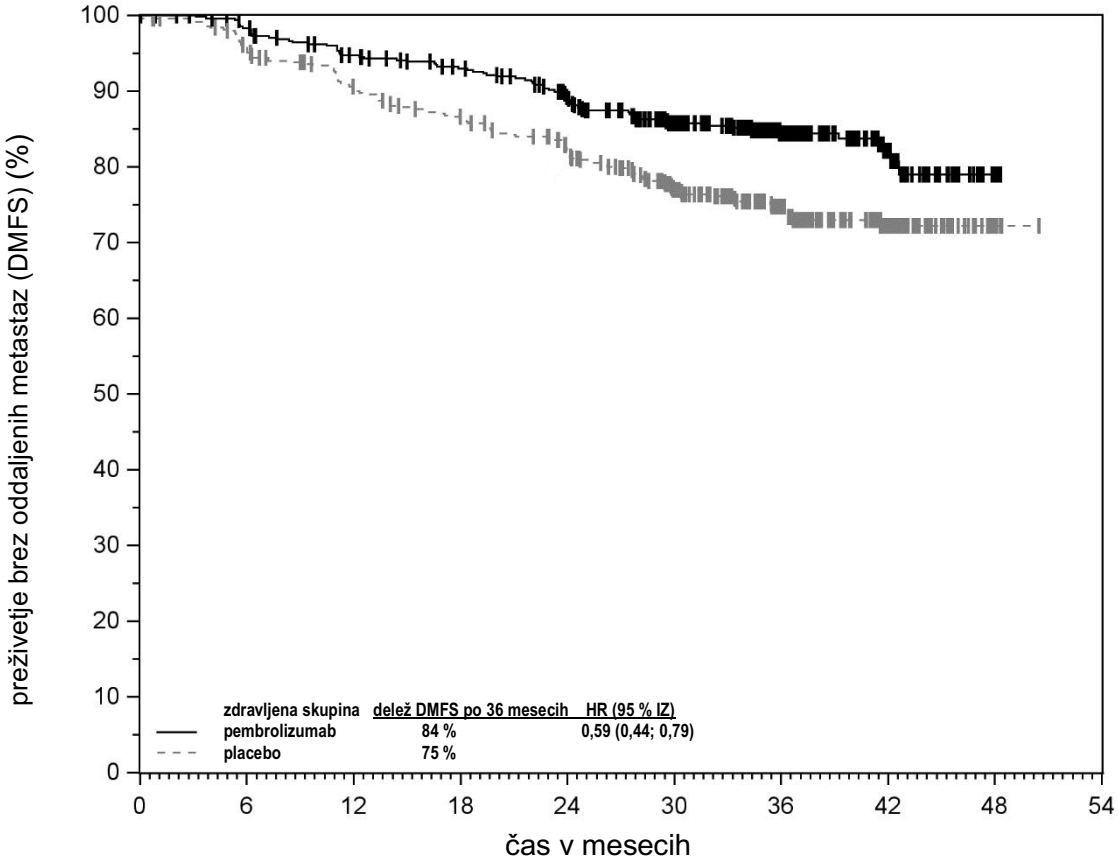
ND = ni doseženo

Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez ponovitve bolezni (RFS) glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-716 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju										
pembrolizumab	487	457	426	400	371	300	173	62	4	0
placebo	489	452	395	363	331	252	149	51	7	0

Slika 5: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez oddaljenih metastaz (DMFS) glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-716 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju										
pembrolizumab	487	469	444	427	396	322	185	71	5	0
placebo	489	463	427	402	372	287	176	62	7	0

KEYNOTE-054: S placebom nadzorovana študija adjuvantnega zdravljenja bolnikov s popolnoma kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III

Učinkovitost pembrolizumaba so ovrednotili v študiji KEYNOTE-054. To je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri bolnikih s popolnoma kirurško odstranjenim melanomom v stadiju IIIA (> 1 mm metastaze v bezgavkah), IIIB ali IIIC. Skupno 1019 odraslih bolnikov so randomizirali (v razmerju 1:1) na prejemanje pembrolizumaba v odmerku 200 mg vsake tri tedne (n = 514) ali placeba (n = 505) do enega leta oziroma do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Randomizacija je bila stratificirana glede na stadije po 7. izdaji kriterijev AJCC (IIIA v primerjavi s IIIB v primerjavi s IIIC (1-3 pozitivne bezgavke) v primerjavi s IIIC (≥ 4 pozitivne bezgavke)) in geografsko področje (Severna Amerika, evropske države, Avstralija in druge države, kot je bilo določeno). Bolniki so morali imeti kirurško odstranjene bezgavke in so se morali zdraviti z obsevanjem, če je bilo le-to indicirano, v 13 tednih pred začetkom zdravljenja. Bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresivno zdravljenje, in bolniki s sluznicnim ali očesnim melanomom niso bili primerni za vključitev v študijo. V študijo tudi niso bili vključeni bolniki, ki so se predhodno zaradi melanoma zdravili ne kirurško ali z interferonom zaradi debelega primarnega melanoma brez dokazov prizadetosti bezgavk. Pri bolnikih so slikovne preiskave opravljali vsakih 12 tednov po prvem odmerku pembrolizumaba prvi dve leti, nato pa vsakih 6 mesecev od 3. do 5. leta in nato enkrat na leto.

Pri 1019 bolnikih so bile izhodiščne lastnosti naslednje: mediana starost 54 let (25 % bolnikov starih 65 let ali starejših), 62 % bolnikov moškega spola, 94 % bolnikov je imelo oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici, 6 % bolnikov pa je imelo oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Šestnajst odstotkov bolnikov je imelo bolezen v stadiju IIIA, 46 % bolnikov v stadiju IIIB, 18 % bolnikov v stadiju IIIC (1-3 pozitivne bezgavke) in 20 % bolnikov v stadiju IIIC (≥ 4 pozitivne bezgavke), 50 % bolnikov je imelo pozitivno mutacijo BRAF V600, 44 % bolnikov pa je imelo divji tip BRAF. Izraženost PD-L1 so testirali retrospektivno z IHC testom s protitelesom 22C3 proti PD-L1; 84 % bolnikov je imelo PD-L1-pozitivni melanom (izraženost PD-L1 pri ≥ 1 % tumorskih in s tumorjem povezanih imunskih celic v primerjavi z vsemi razpoložljivimi tumorskimi celicami). Sistem točkovanja je enak kot je bil uporabljen pri metastatskem melanomu (ocena po lestvici MEL).

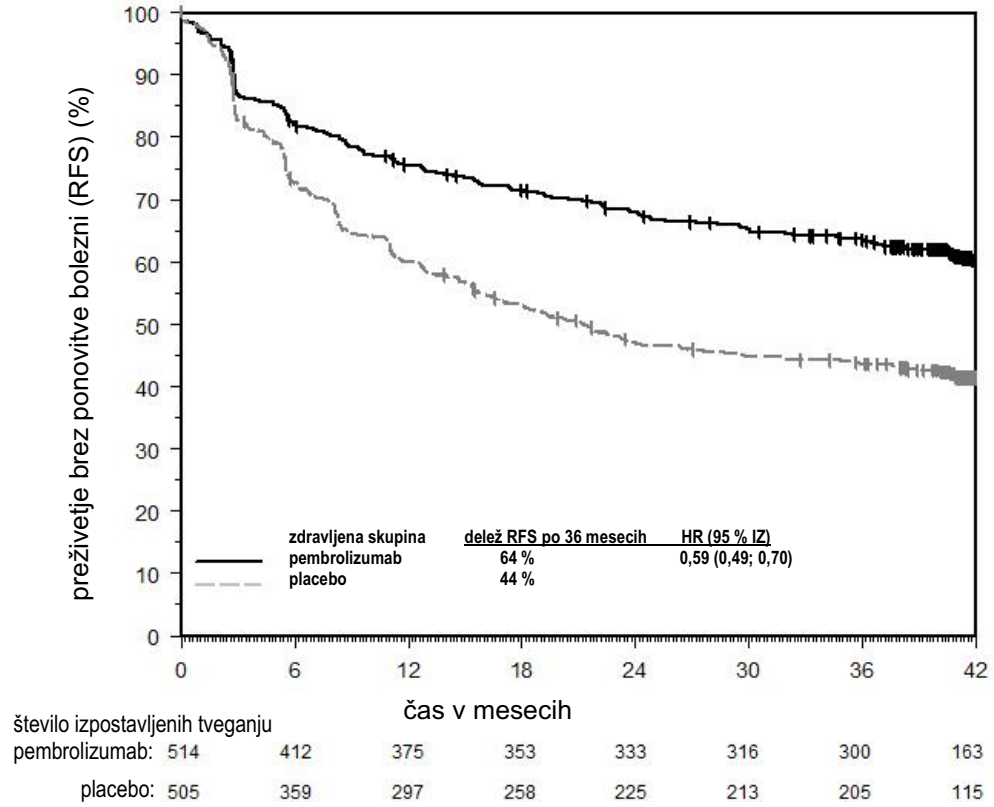
Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS), ki ga je ocenil raziskovalec, v celotni populaciji in v populaciji bolnikov s PD-L1 pozitivnimi tumorji. RFS je bilo opredeljeno kot čas med datumom randomizacije in datumom prve ponovitve (lokalno, regionalno ali oddaljene metastaze) ali nastopa smrti, kar koli se je zgodilo prej. Sekundarni merili izida sta bili preživetje brez oddaljenih metastaz (DMFS) in OS v celotni populaciji in populaciji bolnikov s PD-L1 pozitivnimi tumorji. Celokupno preživetje ni bilo formalno ocenjeno v času teh analiz. Študija je prvotno pokazala statistično pomembno izboljšanje RFS (HR 0,57; 98,4 % IZ 0,43; 0,74; vrednost p < 0,0001) pri bolnikih, randomiziranih v skupino s pembrolizumabom, v primerjavi s placebom, pri vnaprej določeni vmesni analizi. Posodobljeni rezultati učinkovitosti z medianim časom spremljanja 45,5 meseca so povzeti v preglednici 11 in na slikah 6 in 7.

Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-054

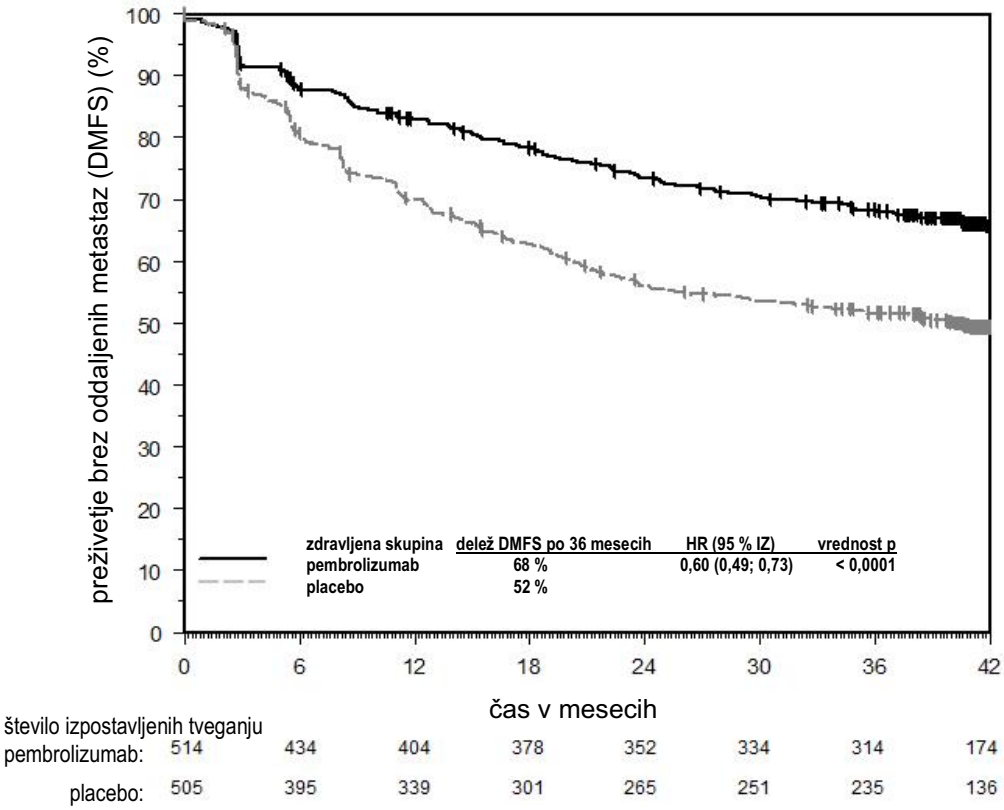
opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg vsake 3 tedne n = 514**	**placebo n = 505**
preživetje brez ponovitve bolezni (RFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	203 (40 %)	288 (57 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	ND	21,4 (16,3; 27,0)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,59 (0,49; 0,70)	
preživetje brez oddaljenih metastaz (DMFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	173 (34 %)	245 (49 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	ND	40,0 (27,7; ND)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,60 (0,49; 0,73)	
vrednost p (stratificirani log-rank)	< 0,0001	

* Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti
ND = ni doseženo

Slika 6: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez ponovitve bolezni (RFS) glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-054 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



Slika 7: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez oddaljenih metastaz (DMFS) glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-054 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



Koristi RFS in DMFS so bile med podskupinami konsistentno dokazane, vključno z izraženostjo PD-L1 tumorja, statusom mutacije BRAF in stadijem bolezni (glede na 7. izdajo kriterijev AJCC). Ti rezultati so bili v naknadni analizi po reklasifikaciji skladni s trenutnim sistemom razvrstitve stadijev glede na 8. izdajo kriterijev AJCC.

NSCLC
KEYNOTE-671: nadzorovana študija neoadjuvantnega in adjuvantnega zdravljenja bolnikov z operabilnim NSCLC
Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, za neoadjuvatno zdravljenje, ter v nadaljevanju kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje so raziskali v študiji KEYNOTE-671, to je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija. Ključni vključitveni kriterij so bili predhodno nezdravljeni in operabilni bolniki z NSCLC, ki so imeli visoko tveganje (stadij II, IIIA ali IIIB (N2) glede na 8. izdajo AJCC) za ponovitev bolezni, ne glede na status izraženosti PD-L1 tumorja na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Testiranje genomskih tumorskih aberacij ali onkogenih povzročiteljev ni bilo obvezno za vključitev.

Naslednji kriteriji izbire opredeljujejo bolnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ki so vključeni v terapevtsko indikacijo in odražajo populacijo bolnikov s stadijem II – IIIB (N2) glede na 8. izdajo sistema za določanje stadijev: velikost tumorja > 4 cm; ali tumorji katere koli velikosti s spremljajočim statusom bodisi N1 ali N2; ali tumorji, ki se širijo v strukture prsnega koša (neposredna širitev v parietalno plevro, steno prsnega koša, diafragmo, frenični živec, mediastinalno plevro, parietalni perikard, mediastinum, srce, velike žile, sapnik, ponavljajoči se laringealni živec, požiralnik, telo vretenca, karino); ali tumorji, ki vključujejo glavni bronhij z velikostjo tumorja > 4 cm; ali tumorji z velikostjo > 4 cm, ki povzročajo obstruktivno atelektazo, ki sega do hiluma; ali tumorji z ločenim nodulom (ločenimi noduli) v istem režnju ali drugem ipsilateralnem režnju kot je primarni pljučni rak.

Če je bilo indicirano, so bolniki prejeli adjuvantno radioterapijo pred adjuvantnim pembrolizumabom ali placebom. Bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih zdravljenja zahtevala sistemsko zdravljenje, ali bolniki z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresivno zdravljenje, niso bili primerni za vključitev. Randomizacija je bila stratificirana glede na stadij (II ali III), izraženost PD-L1 tumorja (TPS ≥ 50 % ali < 50 %), histologijo (skvamozni ali neskvamozni) in geografsko področje (vzhodna Azija ali ne-vzhodna Azija).

Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin:

- Terapevtska skupina A: neoadjuvantno pembrolizumab 200 mg 1. dan v kombinaciji s cisplatinom 75 mg/m^2 ter bodisi pemetreksedom 500 mg/m^2 1. dan bodisi gemcitabinom 1000 mg/m^2 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa, do 4 cikluse. Po kirurškem posegu je bil pembrolizumab 200 mg apliciran na 3 tedne do 13 ciklusov.
- Terapevtska skupina B: neoadjuvantno placebo 1. dan v kombinaciji s cisplatinom 75 mg/m^2 ter bodisi pemetreksedom 500 mg/m^2 1. dan bodisi gemcitabinom 1000 mg/m^2 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa, do 4 cikluse. Po kirurškem posegu je bil placebo apliciran na 3 tedne do 13 ciklusov.

Vsa zdravila v študiji so bila uporabljena v obliki intravenske infuzije. Zdravljenje s pembrolizumabom ali placebom se je nadaljevalo do zaključka zdravljenja (17 ciklusov), napredovanja bolezni, ki je izključevala definitivni kirurški poseg, ponovitve bolezni v adjuvantni fazi, napredovanja bolezni pri tistih, ki niso imeli kirurškega posega ali so imeli nepopolno kirurško odstranitev in so vstopili v adjuvantno fazo, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Vrednotenje statusa tumorja so v neoadjuvantni fazi izvajali v izhodišču, v 7. tednu in 13. tednu, ter znotraj 4 tednov pred začetkom adjuvantne faze. Po začetku adjuvantne faze so vrednotenje statusa tumorja izvajali na 16 tednov do konca 3. leta, nato pa na 6 mesecev.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS) in preživetje brez dogodka (EFS – event-free-survival), ocenjeno s strani raziskovalca. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili delež popolnega patološkega odgovora (pCR) in delež pomembnega patološkega odgovora

(mPR - major pathological response), ocenjenega s slepim neodvisnim patološkim pregledom (BIPR - blinded independent pathology review).

Skupno so randomizirali 797 bolnikov iz študije KEYNOTE-671: 397 bolnikov v skupino s pembrolizumabom in 400 bolnikov v skupino s placebom. Izhodiščne značilnosti so bile: mediana starost 64 let (v razponu od 26 do 83), 45 % starih 65 let ali več, 71 % moških, 61 % belcev, 31 % Azijcev in 2 % črncev. Triinšestdeset odstotkov je imelo oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 37 % oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici, 30 % je imelo bolezen v stadiju II in 70 % v stadiju III, 33 % je imelo TPS ≥ 50 % in 67 % je imelo TPS < 50 %, 43 % je imelo tumorje s skvamozno histologijo in 57 % je imelo tumorje z neskvamozno histologijo, 31 % je bilo iz vzhodno-azijske regije. Štirje odstotki bolnikov so imeli mutacije EGFR in pri 66 % je bil status mutacij EGFR neznan. Trije odstotki bolnikov so imeli ALK translokacije in pri 68 % je bil status ALK translokacije neznan.

Definitivni kirurški poseg je imelo enainosemdeset odstotkov bolnikov, ki so bili v skupini s pembrolizumabom v kombinaciji s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v primerjavi s 76 % bolnikov, ki so bili v skupini s kemoterapijo, ki je vključevala platino.

Študija je pokazala statistično značilna izboljšanja celokupnega preživetja (OS), preživetja brez dogodka (EFS), delež popolnega patološkega odgovora (pCR) in delež pomembnega patološkega odgovora (mPR) pri bolnikih, randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo, ki je vključevala platino, čemur je sledilo samostojno zdravljenje s pembrolizumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na placebo v kombinaciji s kemoterapijo, ki je vključevala platino, čemur je sledilo samostojno zdravljenje s placebom. V vnaprej določeni vmesni analizi (mediani čas spremljanja 21,4 meseca (v razponu od 0,4 do 50,6 meseca) je HR za EFS znašal 0,58 (95 % IZ: 0,46; 0,72; p < 0,0001) pri bolnikih, randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo, ki je vključevala platino, čemur je sledilo samostojno zdravljenje s pembrolizumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na placebo v kombinaciji s kemoterapijo, ki je vključevala platino, čemur je sledilo samostojno zdravljenje s placebom. V času te analize rezultati za celokupno preživetje (OS) še niso bili končni.

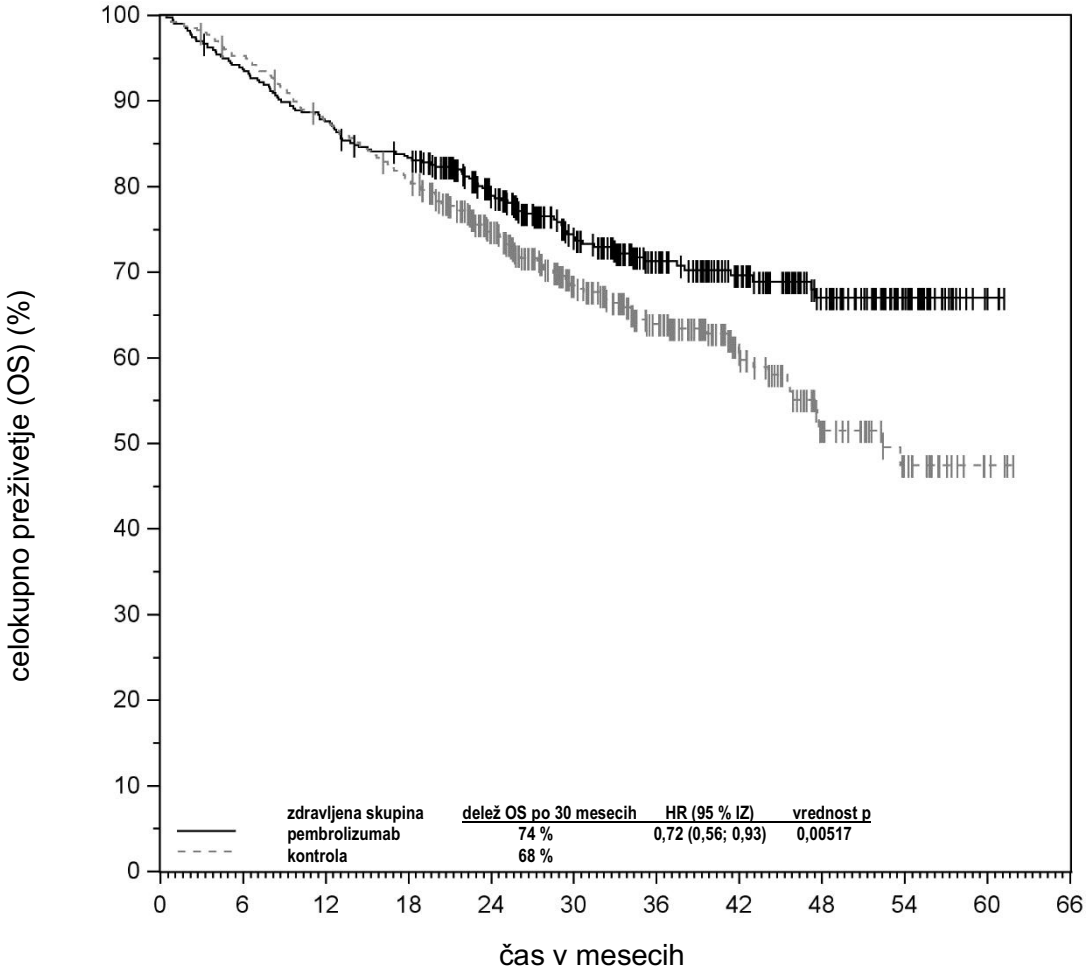
Preglednica 12 povzema ključna merila učinkovitosti v vnaprej določeni vmesni analizi ob medianem času spremljanja 29,8 meseca (v razponu od 0,4 do 62,0 meseca). Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja in preživetja brez dogodka sta prikazani na slikah 8 in 9.

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-671

opazovani dogodek	**pembrolizumab s kemoterapijo/ pembrolizumab n = 397**	**placebo s kemoterapijo/ placebo n = 400**
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	110 (28 %)	144 (36 %)
mediana v mesecih* (95 % IZ)	ND (ND, ND)	52,4 (45,7; ND)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,72 (0,56; 0,93)	
vrednost p‡	0,00517	
preživetje brez dogodka (EFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	174 (44 %)	248 (62 %)
mediana v mesecih* (95 % IZ)	47,2 (32,9; ND)	18,3 (14,8; 22,1)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,59 (0,48; 0,72)	

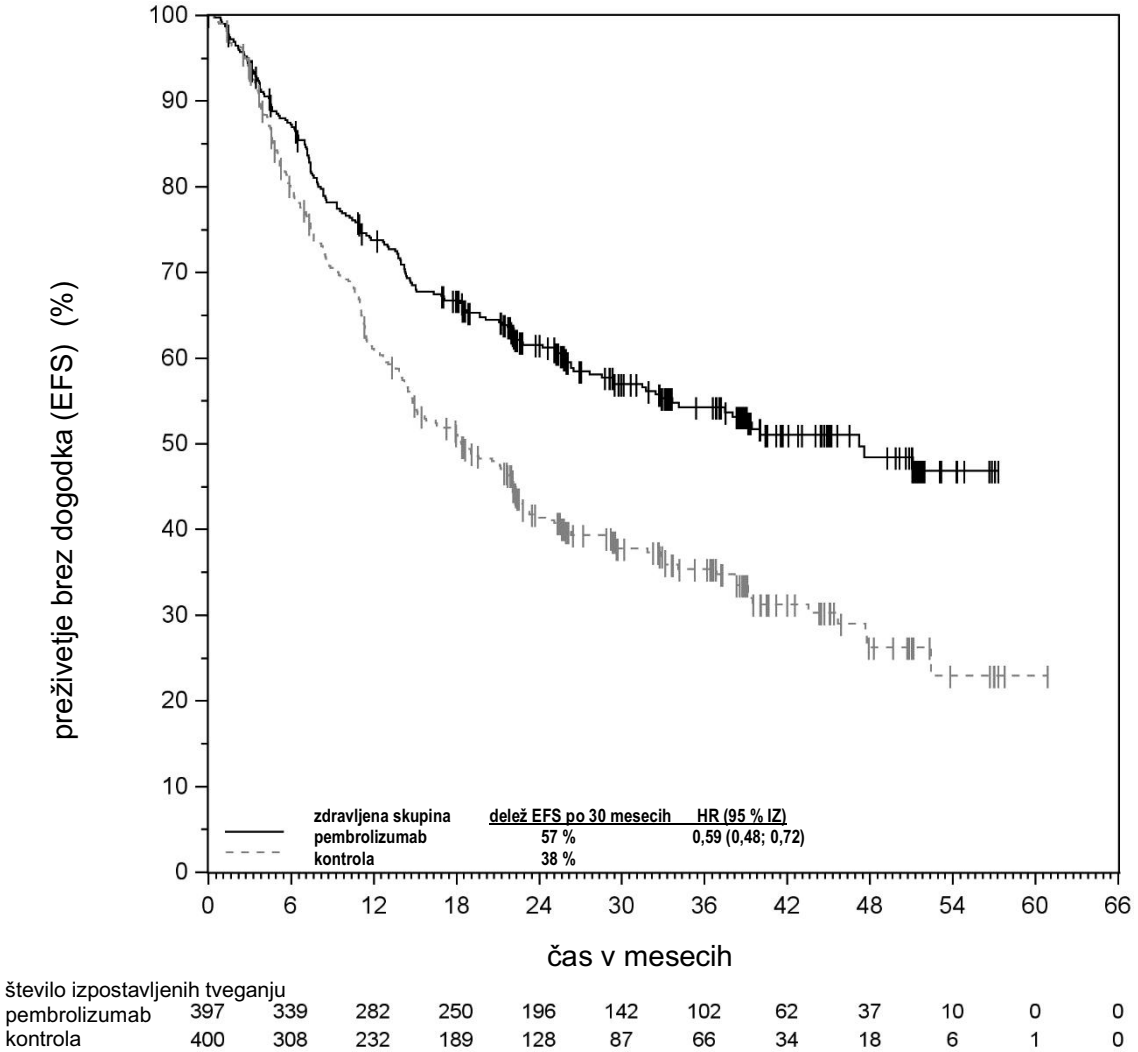
* Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene
† Na podlagi Coxovega regresijskega modela z zdravljenjem kot sospremenljivko, stratificirano glede na stadij, izraženost PD-L1 tumorja, histologijo in geografsko področje
‡ Na podlagi stratificiranega log-rank testa
ND = ni doseženo

Slika 8: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-671 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju												
pembrolizumab	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
kontrola	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Slika 9: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez dogodka glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-671 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



Post-hoc eksplorativno analizo podskupin so v študiji KEYNOTE-671 izvedli pri bolnikih, ki so imeli PD-L1 TPS ≥ 50 % (skupina s pembrolizumabom [n = 132; 33 %] v primerjavi s skupino s placebom [n = 134; 34 %]), TPS = 1 – 49 % (skupina s pembrolizumabom [n = 127; 32 %] v primerjavi s skupino s placebom [n = 115; 29 %]) in TPS < 1 % (skupina s pembrolizumabom [n = 138; 35 %] v primerjavi s skupino s placebom [n = 151; 38 %]). HR za EFS je znašal 0,48 (95 % IZ: 0,33; 0,71) pri bolnikih s TPS ≥ 50 %, 0,52 (95 % IZ: 0,36; 0,73) pri bolnikih s TPS = 1 – 49 % in 0,75 (95 % IZ: 0,56; 1,01) pri bolnikih s TPS < 1 %. HR za OS je znašal 0,55 (95 % IZ: 0,33; 0,92) pri bolnikih s TPS ≥ 50 %, 0,69 (95 % IZ: 0,44; 1,07) pri bolnikih s TPS = 1 – 49 % in 0,91 (95 % IZ: 0,63; 1,32) pri bolnikih s TPS < 1 %.

KEYNOTE-091: s placebom nadzorovana študija adjuvantnega zdravljenja bolnikov s kirurško odstranjenim NSCLC

Učinkovitost pembrolizumaba so raziskali v študiji KEYNOTE-091, to je multicentrična, randomizirana, trojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri bolnikih z NSCLC z visokim tveganjem (stadij IB [T2a ≥ 4 cm], II ali IIIA glede na 7. izdajo AJCC) za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi, ne glede na status izraženosti PD-L1 tumorja, brez predhodne neoadjuvantne radioterapije in/ali neoadjuvantne kemoterapije, in brez predhodne ali načrtovane adjuvantne radioterapije za trenutno malignost. Testiranje genomskih tumorskih aberacij/onkogenih povzročiteljev ni bilo obvezno za vključitev.

Naslednji kriteriji izbire opredeljujejo bolnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ki so vključeni v terapevtsko indikacijo in odražajo populacijo bolnikov s stadijem IB [T2a ≥ 4 cm], II ali IIIA, glede na 7. izdajo sistema določanja stadijev: velikost tumorja ≥ 4 cm; ali tumorji katere koli velikosti s spremljajočim statusom bodisi N1 ali N2; ali tumorji, ki se širijo v strukture prsnega koša (neposredna širitev v parietalno plevro, steno prsnega koša, diafragmo, frenični živec, mediastinalno plevro, parietalni perikard, mediastinum, srce, velike žile, sapnik, ponavljajoči se laringealni živec, požiralnik, telo vretenca, karino); ali tumorji, ki vključujejo glavni bronhij < 2 cm distalno od karine, vendar brez prizadetosti karine; ali tumorji, ki so povezani z atelektazo ali obstruktivnim pnevmonitisom celotnih pljuč; ali tumorji z ločenim nodulom (ločenimi noduli) v istem režnju ali drugem ipsilateralnem režnju kot primarnim(i). Študija ni vključevala bolnikov s statusom N2 s tumorji, ki se tudi širijo v mediastinum, srce, velike žile, sapnik, ponavljajoči se laringealni živec, požiralnik, telo vretenca, karino, ali z ločenim tumorskim nodulom (ločenimi tumorskimi noduli) v drugem ipsilateralnem režnju.

Bolniki so ali niso prejeli adjuvantne kemoterapije, kot je priporočil njihov zdravnik. Bolniki z avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih zdravljenja zahtevala sistemsko zdravljenje, bolniki z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresivno zdravljenje, ali bolniki, ki so prejeli več kot 4 cikluse adjuvantne kemoterapije, niso bili primerni za vključitev v študijo. Randomizacija je bila stratificirana glede na stadij (IB ali II ali IIIA), adjuvantno kemoterapijo (brez adjuvantne kemoterapije ali z adjuvantno kemoterapijo), status PD-L1 (TPS < 1 % [negativno] ali TPS 1 – 49 % ali TPS ≥ 50 %) in geografsko področje (Zahodna Evropa ali Vzhodna Evropa ali Azija ali preostali svet). Bolnike so randomizirali (1:1) na prejemanje pembrolizumaba v odmerku 200 mg (n = 590) ali placeba (n = 587) intravensko na 3 tedne.

Zdravljenje se je nadaljevalo do ponovitve bolezni na podlagi meril RECIST 1.1, kot je bilo potrjeno s strani raziskovalca, do nesprejemljivih toksičnih učinkov ali približno 1 leto (18 odmerkov). Pri bolnikih so po prvem odmerku pembrolizumaba opravljali slikovne preiskave prvo leto na 12 tednov, nato 2. in 3. leto na 6 mesecev, nato pa letno do konca 5. leta. Po 5. letu so slikovne preiskave opravljali glede na lokalne smernice oskrbe.

Od 1177 randomiziranih bolnikov jih je 1010 (86 %) prejelo adjuvantno kemoterapijo na osnovi platine po popolni kirurški odstranitvi. Izhodiščne značilnosti teh 1010 bolnikov iz študije KEYNOTE-091 so bile: mediana starost 64 let (v razponu od 35 do 84), 49 % starih 65 let ali več, 68 % moških, 77 % belcev in 18 % Azijcev, ter 86 % sedanjih ali nekdanjih kadilcev. Enainšestdeset odstotkov je imelo oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 39 % oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Dvanajst odstotkov je imelo bolezen v stadiju IB (T2a ≥ 4 cm), 57 % v stadiju II in 31 % v stadiju IIIA. Devetintrideset odstotkov je imelo tumorje z izraženostjo PD-L1 s TPS < 1 % [negativno], 33 % s TPS 1 – 49 % in 28 % s TPS ≥ 50 %. Sedem odstotkov je imelo znane mutacije EGFR, osemintrideset odstotkov ni imelo mutacij EGFR in pri šestinpetdesetih odstotkih je bil status mutacij EGFR neznan. Dvainpetdeset odstotkov je bilo iz Zahodne Evrope, 20 % iz Vzhodne Evrope, 17 % iz Azije in 11 % iz preostalega sveta.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili s strani raziskovalca ocenjeno preživetje brez bolezni (DFS - disease free survival) pri celokupni populaciji in pri populaciji, ki je imela tumorje z izraženostjo PD-L1 s TPS ≥ 50 %, pri čemer je bil DFS definiran kot čas med datumom randomizacije in datumom prve ponovitve (lokalna/regionalna ponovitev, oddaljene metastaze), sekundarne malignosti ali smrti, kar je nastopilo prej. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili s strani raziskovalca ocenjeno preživetje brez bolezni (DFS) pri populaciji, ki je imela tumorje z izraženostjo PD-L1 s TPS ≥ 1 %, in celokupno preživetje (OS) pri celokupni populaciji ter pri populacijah, ki sta imeli tumorje z izraženostjo PD-L1 s TPS ≥ 50 % in TPS ≥ 1 %.

Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez bolezni (DFS) pri celokupni populaciji (HR = 0,76 [95 % IZ: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) pri vnaprej določeni vmesni analizi z medianim časom spremljanja 32,4 meseca (v razponu od 0,6 do 68 mesecev) pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino s pembrolizumabom, v primerjavi z bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s placebom. Preglednica 13 in slika 10 povzemata rezultate učinkovitosti pri bolnikih, ki so

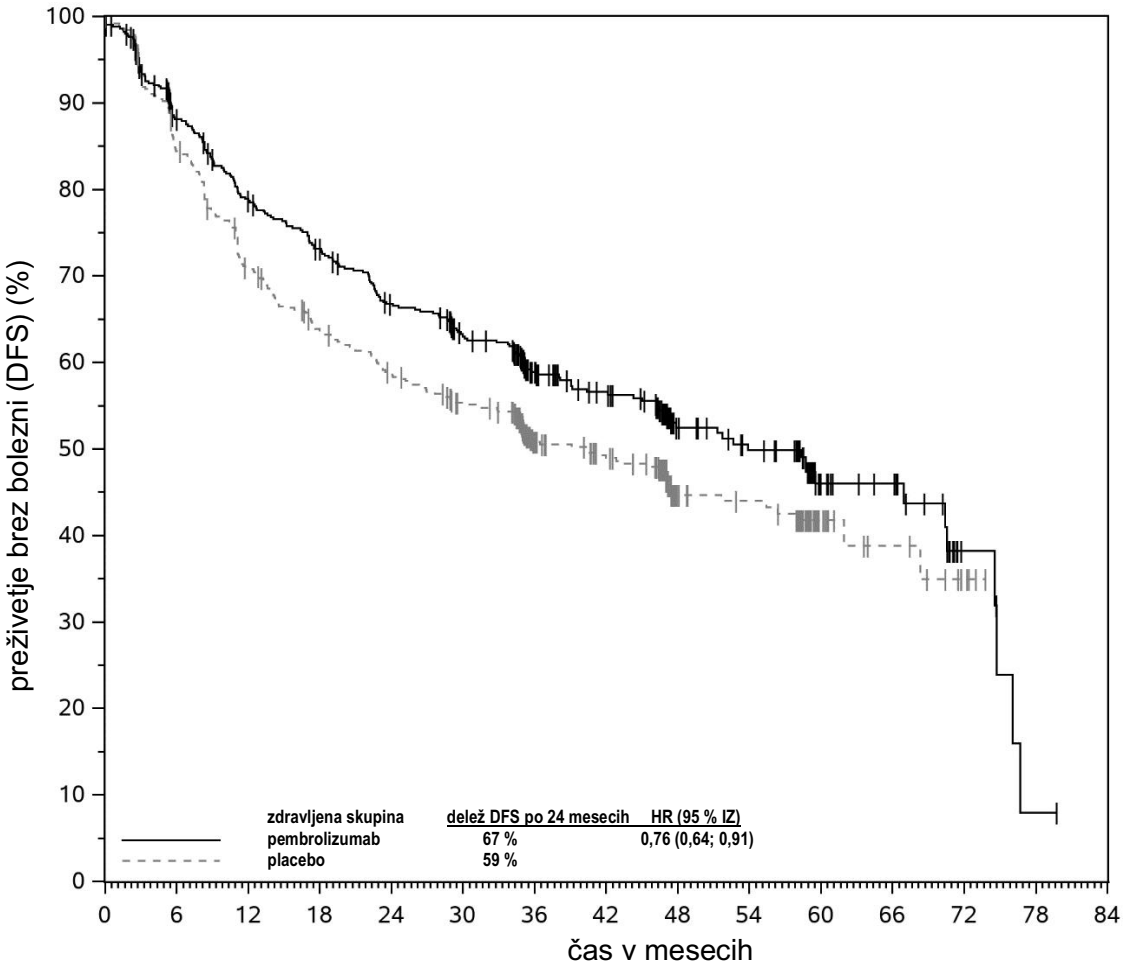
prejeli adjuvantno kemoterapijo pri končni analizi preživetja brez bolezni (DFS), izvedeni ob medianem času spremljanja 46,7 meseca (v razponu od 0,6 do 84,2 meseca). V času te analize rezultati za celokupno preživetje (OS) z le 58 % vnaprej določenih dogodkov celokupnega preživetja (OS) pri celokupni populaciji še niso bili končni. Eksploratorna analiza celokupnega preživetja (OS) je nakazovala nagnjenost v korist pembrolizumabu v primerjavi s placebom s HR 0,79 (95 % IZ: 0,62; 1,01) pri bolnikih, ki so prejeli adjuvantno kemoterapijo.

Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-091 pri bolnikih, ki so prejeli adjuvantno kemoterapijo

opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg na 3 tedne n = 506**	**placebo n = 504**
preživetje brez bolezni (DFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	225 (44 %)	262 (52 %)
razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	0,76 (0,64; 0,91)	
mediana v mesecih (95% IZ)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Na podlagi Coxovega regresijskega modela večih spremenljivk

Slika 10: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-091 (pri bolnikih, ki so prejeli adjuvantno kemoterapijo)



število izpostavljenih tveganju

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

KEYNOTE-024: kontrolirana študija pri predhodno še nezdravljenih bolnikih z NSCLC
Varnost in učinkovitost pembrolizumaba so preučevali v študiji KEYNOTE-024. To je bila multicentrična, odprta, kontrolirana študija pri bolnikih s predhodno še nezdravljenim metastatskim NSCLC. Bolniki so imeli ocenjeno ≥ 50 % izraženost PD-L1 (TPS) v tumorskih celicah na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Bolnike so (v razmerju 1:1) randomizirali na zdravljenje s pembrolizumabom v odmerku 200 mg na 3 tedne (n = 154) ali na kemoterapijo po izboru raziskovalca, ki je vključevala platino (n = 151; vključno s kombinacijami pemetreksed + karboplatin, pemetreksed + cisplatin, gemcitabin + cisplatin, gemcitabin + karboplatin ali paklitaksel + karboplatin; bolniki z neploščatoceličnim NSCLC so lahko prejemali vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom). Bolnike so s pembrolizumabom zdravili do nesprejemljivih toksičnih učinkov ali napredovanja bolezni. Zdravljenje se je lahko nadaljevalo tudi še po napredovanju bolezni, če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec presodil, da zdravljenje bolniku klinično koristi. Bolnike brez napredovanja bolezni so lahko zdravili do 24 mesecev. V študijo niso bili vključeni bolniki s tumorskima genomskima aberacijama EGFR ali ALK, bolniki z avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih zahtevala sistemsko zdravljenje, bolniki z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresivno zdravljenje, ter bolniki, ki so v predhodnih 26 tednih prejeli več kot 30 Gy obsevanja v predelu prsnega koša. Stanje tumorja so ocenjevali na 9 tednov. Bolniki na kemoterapiji, pri katerih je prišlo do neodvisno potrjenega napredovanja bolezni, so lahko prešli na zdravljenje s pembrolizumabom.

Pri 305 bolnikih v študiji KEYNOTE-024 so bile izhodiščne značilnosti: mediana starost 65 let (54 % starih 65 let ali več), 61 % moških, 82 % belcev, 15 % Azijcev; in 35 % z oceno zmogljivosti 0 ter 65 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Značilnosti bolezni so bile: ploščatocelična (18 %) in neploščatocelična (82 %), M1 (99 %) in metastaze v možganih (9 %).

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo PFS, ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR - blinded independent central review) z uporabo RECIST 1.1. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili OS in ORR (po oceni BICR z uporabo RECIST 1.1). Preglednica 14 povzema ključna merila učinkovitosti za celotno populacijo z-namenom-zdravljenja (ITT – intent to treat). O rezultatih PFS in ORR so poročali iz vmesne analize pri medianem času spremljanja 11 mesecev. O rezultatih OS so poročali iz končne analize pri medianem času spremljanja 25 mesecev.

Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-024

opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg na 3 tedne n = 154**	**kemoterapija n = 151**
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	73 (47 %)	116 (77 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,50 (0,37; 0,68)	
vrednost p†	< 0,001	
mediana v mesecih (95 % IZ)	10,3 (6,7; NP)	6,0 (4,2; 6,2)
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	73 (47 %)	96 (64 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,63 (0,47; 0,86)	
vrednost p†	0,002	
mediana v mesecih (95 % IZ)	30,0 (18,3; NP)	14,2 (9,8; 19,0)
objektivni delež odgovora		
ORR % (95 % IZ)	45 % (37, 53)	28 % (21, 36)
popolni odgovor	4 %	1 %
delni odgovor	41 %	27 %
trajanje odgovora‡		
mediana v mesecih (razpon)	ni dosežena (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% s trajanjem ≥ 6 mesecev	88 %§	59 %¶

* Razmerje ogroženosti (HR) (pembrolizumab v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

† Na podlagi stratificiranega log-rank testa

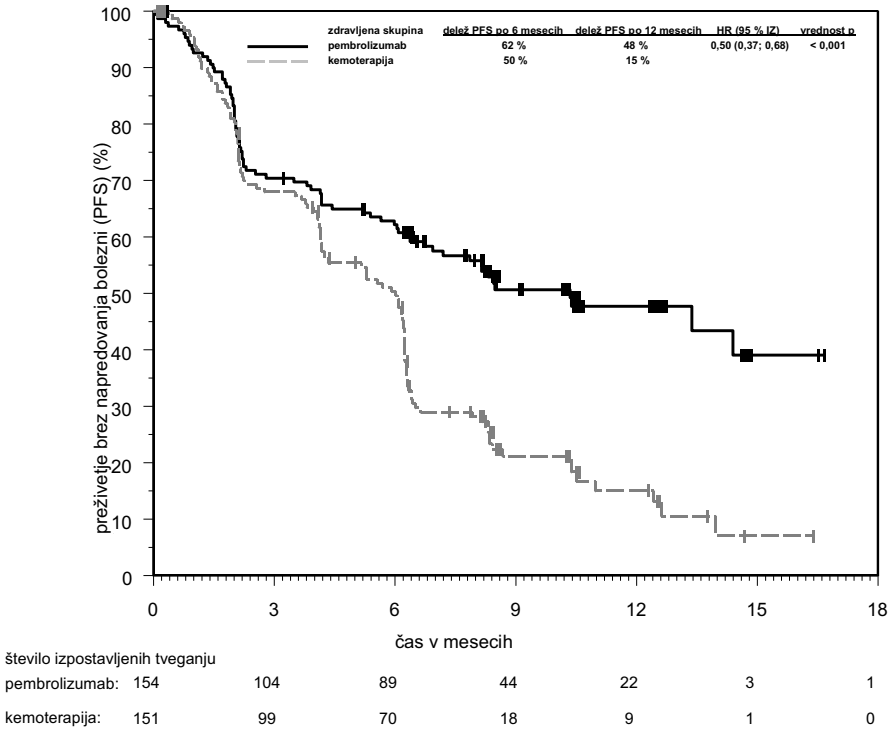
‡ Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni ali delni odgovor

§ Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen; vključuje 43 bolnikov z odgovorom 6 mesecev ali več

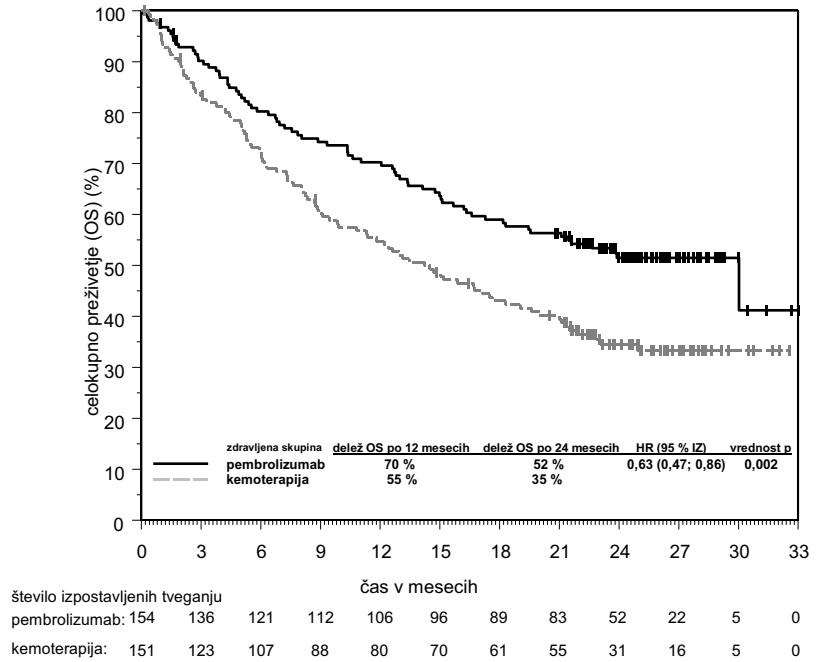
¶ Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen; vključuje 16 bolnikov z odgovorom 6 mesecev ali več

NP = ni podatka

Slika 11: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-024 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



Slika 12: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-024 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



V analizi podskupine so pri majhnem številu bolnikov, ki niso nikoli kadili, opazili zmanjšano korist pembrolizumaba za preživetje v primerjavi s kemoterapijo, vendar zaradi majhnega števila bolnikov končni zaključki na podlagi teh podatkov niso mogoči.

KEYNOTE-042: kontrolirana študija pri predhodno še nezdravljenih bolnikih z NSCLC
Varnost in učinkovitost pembrolizumaba so raziskali tudi v študiji KEYNOTE-042, multicentrični, kontrolirani študiji pri bolnikih s predhodno še nezdravljenim lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC. Načrt študije je bil podoben načrtu študije KEYNOTE-024, le da so imeli bolniki izraženost

PD-L1 TPS ≥ 1 % na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1) na zdravljenje s pembrolizumabom v odmerku 200 mg na 3 tedne (n = 637) ali na kemoterapijo po izboru raziskovalca, ki je vključevala platino (n = 637, vključno s kombinacijo pemetreksed + karboplatin ali paklitaksel + karboplatin; bolniki z neploščatoceličnim NSCLC so lahko prejemali vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom). Stanje tumorja so prvih 45 tednov ocenjevali na 9 tednov, potem pa na 12 tednov.

Pri 1274 bolnikih v študiji KEYNOTE-042 je imelo 599 (47 %) bolnikov tumorje z izraženostjo PD-L1 TPS ≥ 50 % na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Izhodiščne značilnosti teh 599 bolnikov so bile: mediana starost 63 let (45 % starih 65 let ali več), 69 % moških, 63 % belcev in 32 % Azijcev, 17 % Latinoameričanov; 31 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 69 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Značilnosti bolezni so bile: ploščatocelična (37 %) in neploščatocelična (63 %), stadij IIIA (0,8 %), stadij IIIB (9 %), stadij IV (90 %) in zdravljene metastaze v možganih (6 %).

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS). Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili PFS in ORR (ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1). Študija je dokazala statistično značilno izboljšanje OS pri bolnikih, ki so imeli izražen PD-L1 s TPS ≥ 1 %, randomiziranih na samostojno zdravljenje s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo (HR 0,82; 95 % IZ 0,71; 0,93 ob končni analizi), ter pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 s TPS ≥ 50 %, randomiziranih na samostojno zdravljenje s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo. Preglednica 15 povzema ključna merila učinkovitosti za populacijo s TPS ≥ 50 % ob končni analizi, ki je bila opravljena po medianem času spremljanja 15,4 meseca. Kaplan-Meierjeva krivulja celotnega preživetja za populacijo s TPS ≥ 50 % na podlagi končne analize je prikazana na sliki 13.

Preglednica 15: Rezultati učinkovitosti (PD-L1 s TPS ≥ 50 %) v študiji KEYNOTE-042

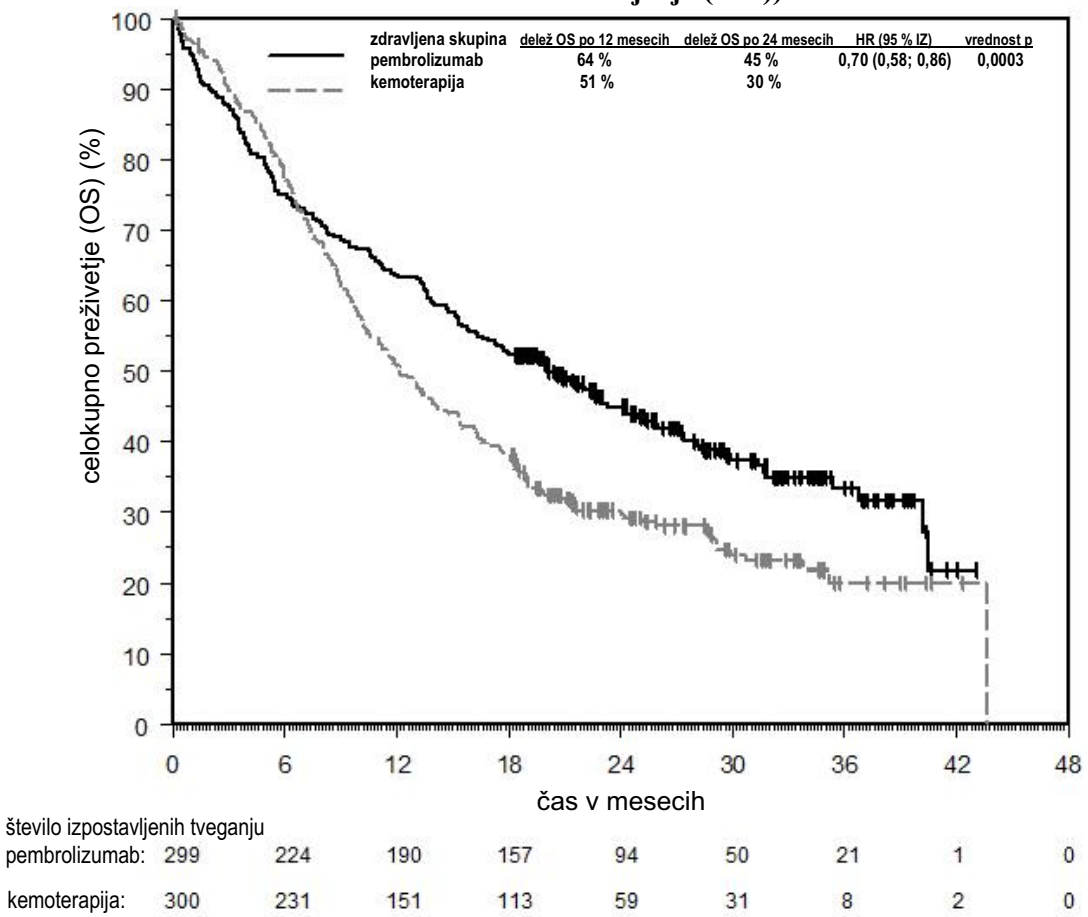
opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg na 3 tedne n = 299**	**kemoterapija n = 300**
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	180 (60 %)	220 (73 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,70 (0,58; 0,86)	
vrednost p†	0,0003	
mediana v mesecih (95 % IZ)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	238 (80 %)	250 (83 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,84 (0,70; 1,01)	
mediana v mesecih (95 % IZ)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
objektivni delež odgovora		
ORR % (95 % IZ)	39 % (34, 45)	32 % (27, 38)
popolni odgovor	1 %	0,3 %
delni odgovor	38 %	32 %
trajanje odgovora‡		
mediana v mesecih (razpon)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% s trajanjem ≥ 18 mesecev	57 %	34 %

* Razmerje ogroženosti (pembrolizumab v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

† Na podlagi stratificiranega log-rank testa

‡ Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni ali delni odgovor

Slika 13: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-042 (pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 s TPS ≥ 50 %, populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



Rezultati post-hoc eksplorativne analize podskupin so pokazali trend k zmanjšanju koristi za preživetje s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo, pri bolnikih, ki niso nikdar kadili, in sicer tako v prvih 4 mesecih kot med celotnim trajanjem zdravljenja. Toda zaradi eksplorativne narave te analize podskupin končni zaključki niso mogoči.

KEYNOTE-189: kontrolirana študija kombiniranega zdravljenja pri predhodno še nezdravljenih bolnikih z neploščatoceličnim NSCLC

Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine so preučevali v multicentrični, randomizirani, z učinkovino nadzorovani, dvojno slepi študiji KEYNOTE-189. Ključna merila primernosti za vključitev v študijo so bila metastatski neploščatocelični NSCLC, brez predhodnega sistemskega zdravljenja metastatskega NSCLC in brez tumorskih genomskih aberacij EGFR ali ALK. Bolniki z avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih zahtevala sistemsko zdravljenje, bolniki z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresivno zdravljenje, in bolniki, ki so v predhodnih 26 tednih prejeli več kot 30 Gy obsevanja v predelu prsnega koša, niso bili primerni za vključitev v študijo. Bolnike so randomizirali (v razmerju 2:1) na zdravljenje z enim od naslednjih režimov zdravljenja:

- pembrolizumab v odmerku 200 mg s pemetreksedom v odmerku 500 mg/m^2 in, po izbiri raziskovalca, s cisplatinom v odmerku 75 mg/m^2 ali s karboplatinom (AUC 5 mg/ml/min) intravensko na vsake 3 tedne 4 cikle nato pa s pembrolizumabom v odmerku 200 mg in pemetreksedom v odmerku 500 mg/m^2 intravensko na vsake 3 tedne (n = 410)
- placebo s pemetreksedom v odmerku 500 mg/m^2 in, po izbiri raziskovalca, s cisplatinom v odmerku 75 mg/m^2 ali s karboplatinom (AUC 5 mg/ml/min) intravensko na vsake 3 tedne 4 cikle nato pa s placebom in pemetreksedom v odmerku 500 mg/m^2 intravensko na vsake 3 tedne (n = 206)

Zdravljenje s pembrolizumabom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni na podlagi meril RECIST 1.1, kar je presodil raziskovalec, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev. Uporaba pembrolizumaba je bila dovoljena tudi po napredovanju bolezni, kar je bilo ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR) na podlagi meril RECIST, ali po ukinitvi pemetrekseda, če je bil bolnik po presoji raziskovalca klinično stabilen in je zdravljenje bolniku klinično koristilo. Pri bolnikih, ki so dokončali 24-mesečno zdravljenje, ali pa je bil dosežen popolni odgovor, se je zdravljenje s pembrolizumabom lahko ponovno uvedlo, če je bolezen napredovala, bolniki pa so se lahko zdravili do 1 dodatnega leta. Vrednotenje tumorja so izvedli v 6. tednu in 12. tednu nato pa na vsakih 9 tednov. Bolnikom, ki so prejemali placebo in kemoterapijo, pri katerih je bolezen po neodvisni presoji napredovala, je bilo ponujeno samostojno zdravljenje s pembrolizumabom.

Pri 616 bolnikih v študiji KEYNOTE-189 so bile izhodiščne značilnosti naslednje: mediana starost 64 let (49 % bolnikov starih 65 let ali starejših), 59 % bolnikov moškega spola, 94 % bolnikov belcev in 3 % bolnikov Azijcev, 43 % bolnikov z oceno zmogljivosti 0 ter 56 % bolnikov z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici, 31 % bolnikov PD-L1 negativnih (TPS < 1 %) in 18 % bolnikov z zdravljenimi ali nezdravljenimi metastazami v možganih v izhodišču.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR) z uporabo meril RECIST 1.1). Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili objektivni delež odgovora (ORR) in trajanje odgovora, ocenjeno z BICR z uporabo meril RECIST 1.1. Preglednica 16 povzema ključna merila učinkovitosti, na slikah 14 in 15 pa sta prikazani Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) na podlagi končne analize z medianim časom spremljanja do 18,8 meseca.

Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-189

opazovani dogodek	pembrolizumab + pemetreksed + kemoterapija na osnovi platine n = 410	placebo + pemetreksed + kemoterapija na osnovi platine n = 206
celokupno preživetje (OS)*		
število (%) bolnikov z dogodkom	258 (63 %)	163 (79 %)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,56 (0,46; 0,69)	
vrednost p‡	< 0,00001	
mediana v mesecih (95 % IZ)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	337 (82 %)	197 (96 %)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,49 (0,41; 0,59)	
vrednost p‡	< 0,00001	
mediana v mesecih (95 % IZ)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
objektivni delež odgovora		
ORR§ % (95 % IZ)	48 % (43; 53)	20 % (15; 26)
popolni odgovor	1,2 %	0,5 %
delni odgovor	47 %	19 %
vrednost p¶	< 0,0001	
trajanje odgovora		
mediana v mesecih (razpon)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% s trajanjem ≥ 12 mesecev#	53 %	27 %

* Skupno 113 bolnikov (57 %), pri katerih so prekinili zdravljenje v skupini s placebom in kemoterapijo in prešli na samostojno zdravljenje s pembrolizumabom ali pa so pri nadaljnjem zdravljenju prejeli zaviralca kontrolnih točk

† Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

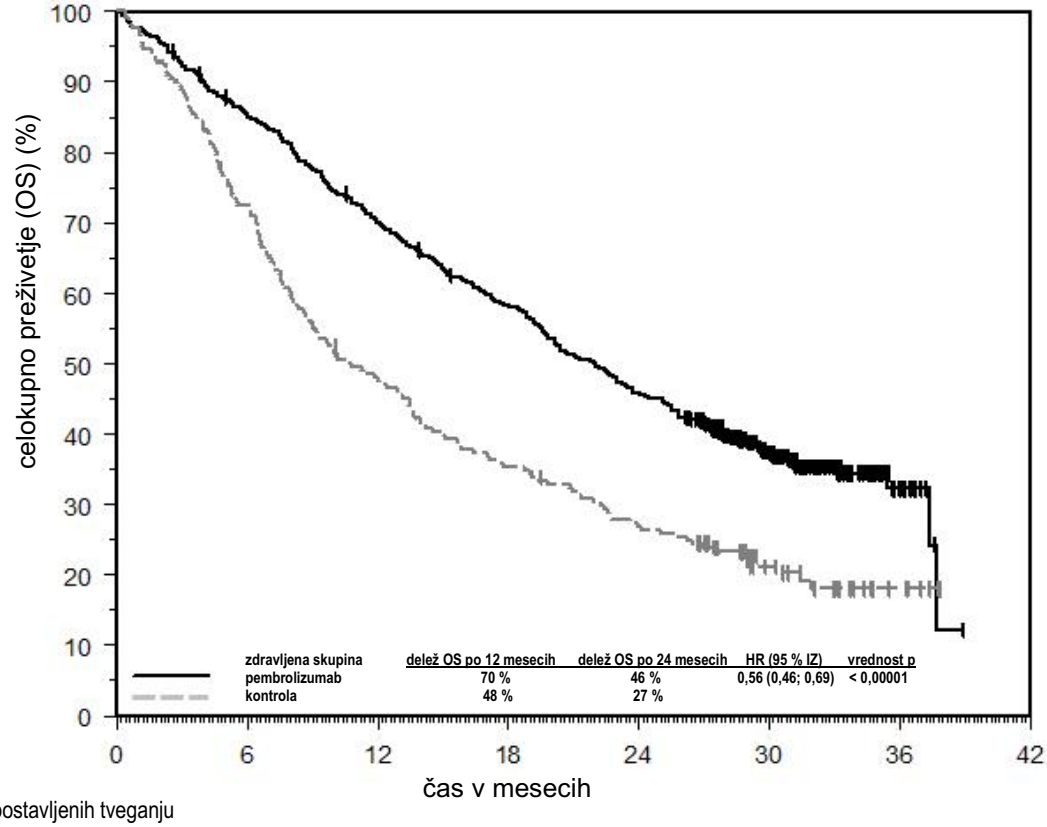
‡ Na podlagi stratificiranega log-rank testa

§ Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni ali delni odgovor

¶ Na podlagi Miettinenove in Nurminenove metode, stratificirane na podlagi statusa PD-L1, kemoterapije na osnovi platine in kadilskega statusa

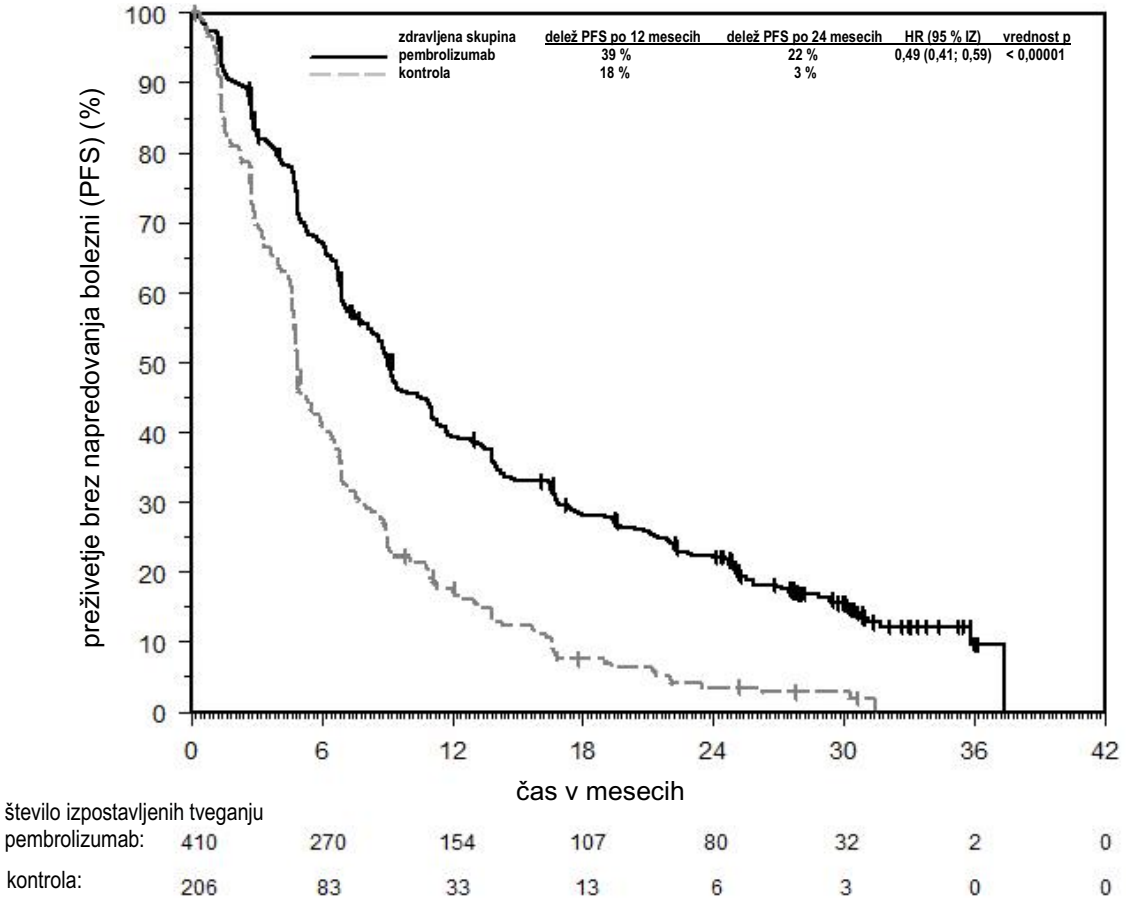
\# Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen

Slika 14: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-189 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
kontrola:	206	149	98	72	55	25	5	0

Slika 15: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-189 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



V študiji KEYNOTE-189 je bila izvedena analiza pri bolnikih s PD-L1 TPS < 1 % [kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom: n = 127 (31 %) v primerjavi s kemoterapijo: n = 63 (31 %)], TPS 1-49 % [kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom: n = 128 (31 %) v primerjavi s kemoterapijo: n = 58 (28 %)] ali ≥ 50 % [kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom: n = 132 (32 %) v primerjavi s kemoterapijo: n = 70 (34 %)] (glejte preglednico 17).

Preglednica 17: Rezultati učinkovitosti glede na izraženost PD-L1 v študiji KEYNOTE-189*

opazovani dogodek	kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom	kemoterapija	kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom	kemoterapija	kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom	kemoterapija
	TPS < 1 %		**TPS 1 do 49 %**		**TPS ≥ 50 %**	
OS HR† (95 % IZ)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS HR† (95 % IZ)	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 %

* Na podlagi končne analize
† Razmerje ogroženosti (kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

V končni analizi je bilo v študijo KEYNOTE-189 vključenih skupno 57 bolnikov z NSCLC, starih ≥ 75 let (35 bolnikov v skupino kombiniranega zdravljenja s pembrolizumabom in 22 bolnikov v kontrolno skupino). Pri tej študijski podskupini so pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo poročali o HR = 1,54 [95 % IZ 0,76; 3,14] za celokupno preživetje (OS) in o HR = 1,12 [95 % IZ 0,56; 2,22] za preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Pri tej populaciji bolnikov je na voljo malo podatkov o učinkovitosti pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine.

KEYNOTE-407: kontrolirana študija kombiniranega zdravljenja pri predhodno še nezdravljenih bolnikih s ploščatoceličnim NSCLC

Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom so raziskali v študiji KEYNOTE-407, randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji. Ključni merili primernosti za vključitev v to študijo sta bili metastatski ploščatocelični NSCLC, ne glede na stanje izraženosti PD-L1 tumorja, in brez predhodnega sistemskega zdravljenja metastatske bolezni. Bolniki z avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih zahtevala sistemsko zdravljenje, bolniki z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresivno zdravljenje, in bolniki, ki so v predhodnih 26 tednih prejeli več kot 30 Gy obsevanja v predelu prsnega koša, niso bili primerni za vključitev v študijo. Randomizacija je bila stratificirana glede na izraženost PD-L1 tumorja (TPS < 1 % [negativni] ali TPS ≥ 1 %), raziskovalčevo izbiro paklitaksela ali nab-paklitaksela in geografsko regijo (vzhodna Azija ali ne-vzhodna Azija). Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin z uporabo intravenskega infundiranja:

- pembrolizumab v odmerku 200 mg in karboplatin z AUC 6 mg/ml/min 1. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa 4 cikluse ter paklitaksel 200 mg/m^2 1. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa 4 cikluse ali nab-paklitaksel 100 mg/m^2 1., 8. in 15. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa 4 cikluse, nato pa pembrolizumab v odmerku 200 mg na 3 tedne. Pembrolizumab je bil 1. dan uporabljen pred kemoterapijo.
- Placebo in karboplatin z AUC 6 mg/ml/min 1. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa 4 cikluse ter paklitaksel 200 mg/m^2 1. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa 4 cikluse ali nab-paklitaksel 100 mg/m^2 1., 8. in 15. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa 4 cikluse, nato pa placebo na 3 tedne.

Zdravljenje s pembrolizumabom ali dajanje placeba se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, kar je bilo ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1, do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev. Uporaba pembrolizumaba je bila dovoljena tudi po napredovanju bolezni, kot to opredeljujejo smernice RECIST, če je bil bolnik po presoji raziskovalca klinično stabilen in je zdravljenje bolniku klinično koristilo.

Bolnikom v skupini s placebom so v času napredovanja bolezni ponudili pembrolizumab kot samostojno zdravilo.

Stanje tumorja so ocenjevali na 6 tednov do 18. tedna, na 9 tednov do 45. tedna in nato na 12 tednov.

Skupno je bilo randomiziranih 559 bolnikov. Značilnosti raziskovane populacije so bile: mediana starost 65 let (razpon: od 29 do 88), 55 % starih 65 let ali več, 81 % moških, 77 % belcev, ocena zmogljivosti po ECOG lestvici 0 (29 %) in 1 (71 %) in 8 % z izhodiščno že zdravljenimi metastazami v možganih. Petintrideset odstotkov je imelo izraženost PD-L1 TPS < 1 % [negativno], 19 % je bilo vzhodnih Azijcev in 60 % je prejemalo paklitaksel.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1). Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili ORR in trajanje odgovora, ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1. Preglednica 18 povzema ključna merila učinkovitosti, na slikah 16 in 17 pa sta prikazani Kaplan-Meierjevi krivulji za OS in PFS na podlagi končne analize z medianim časom spremljanja do 14,3 meseca.

Preglednica 18: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-407

opazovani dogodek	**pembrolizumab karboplatin paklitaksel/nab-paklitaksel n = 278**	**placebo karboplatin paklitaksel/nab-paklitaksel n = 281**
celokupno preživetje (OS)*		
število (%) bolnikov z dogodkom	168 (60 %)	197 (70 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,71 (0,58; 0,88)	
vrednost p‡	0,0006	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	217 (78 %)	252 (90 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,57 (0,47; 0,69)	
vrednost p‡	< 0,0001	
objektivni delež odgovora		
ORR % (95 % IZ)	63 % (57; 68)	38 % (33; 44)
popolni odgovor	2,2 %	3,2 %
delni odgovor	60 %	35 %
vrednost p§	< 0,0001	
trajanje odgovora		
mediana v mesecih (razpon)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% s trajanjem ≥ 12 mesecev¶	38 %	25 %

* Skupno 138 bolnikov (51 %), pri katerih so prekinili zdravljenje v skupini s placebom in kemoterapijo in prešli na samostojno zdravljenje s pembrolizumabom ali pa so pri nadaljnjem zdravljenju prejeli zaviralca kontrolnih točk

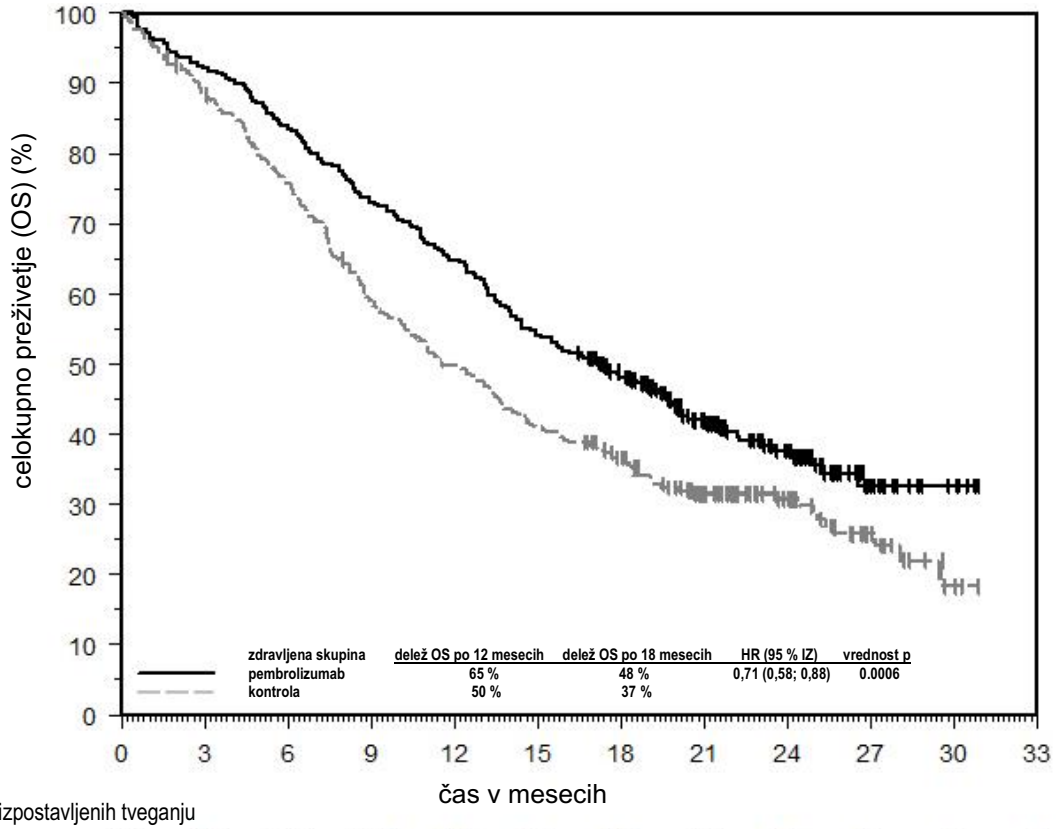
† Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

‡ Na podlagi stratificiranega log-rank testa

§ Na podlagi Miettinenove in Nurminenove metode

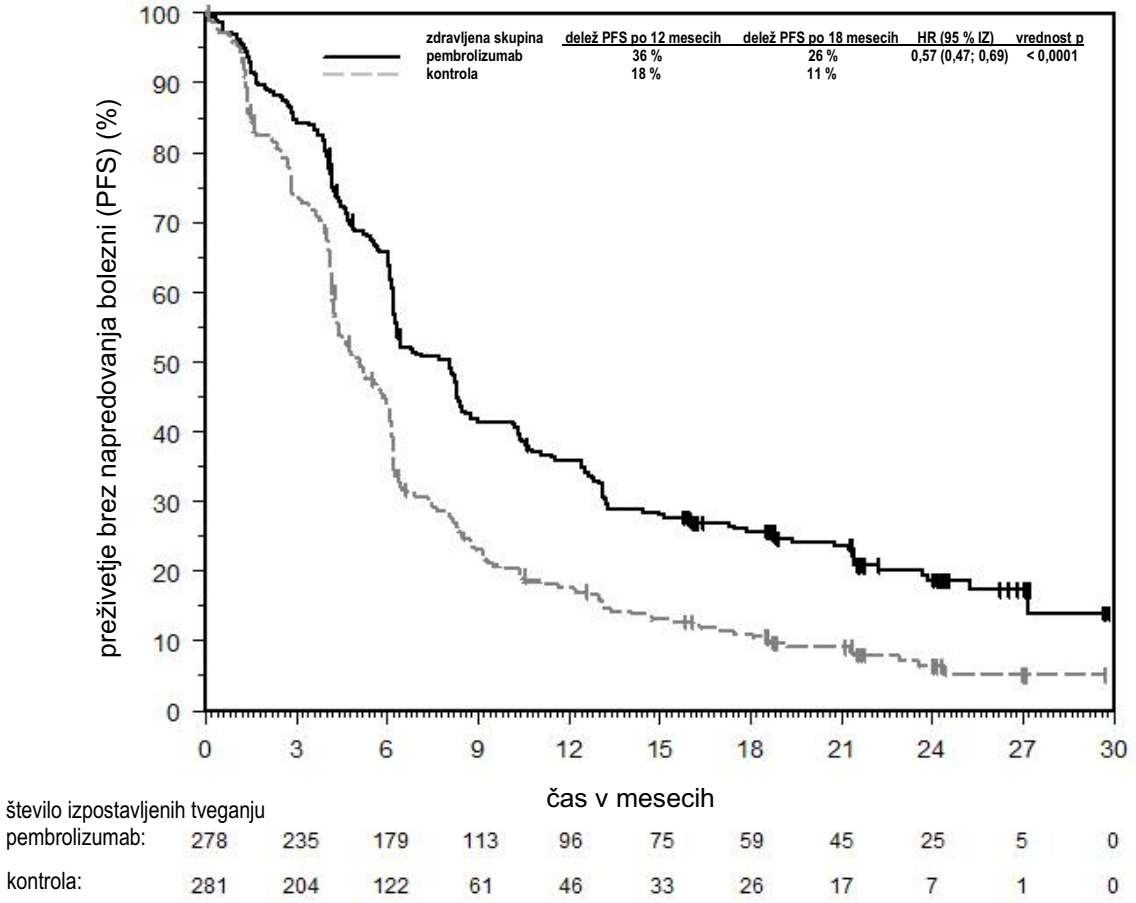
¶ Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen

Slika 16: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v študiji KEYNOTE-407



število izpostavljenih tveganju												
pembrolizumab:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
kontrola:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Slika 17: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni v študiji KEYNOTE-407



V študiji KEYNOTE-407 je bila analiza izvedena pri bolnikih s PD-L1 TPS < 1 % [skupina s pembrolizumabom in kemoterapijo: n = 95 (34 %) v primerjavi s skupino s placebom in kemoterapijo: n = 99 (35 %)], TPS 1 % do 49 % [skupina s pembrolizumabom in kemoterapijo: n = 103 (37 %) v primerjavi s skupino s placebom in kemoterapijo: n = 104 (37 %)] ali TPS ≥ 50 % [skupina s pembrolizumabom in kemoterapijo: n = 73 (26 %) v primerjavi s skupino s placebom in kemoterapijo: n = 73 (26 %)] (glejte preglednico 19).

Preglednica 19: Rezultati učinkovitosti glede na izraženost PD-L1 v študiji KEYNOTE-407*

opazovani dogodek	kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom	kemoterapija	kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom	kemoterapija	kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom	kemoterapija
	TPS < 1 %		**TPS 1 do 49 %**		**TPS ≥ 50 %**	
OS HR† (95 % IZ)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS HR† (95 % IZ)	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 %

* Na podlagi končne analize
† Razmerje ogroženosti (kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

V končni analizi je bilo v študijo KEYNOTE-407 vključenih skupno 65 bolnikov z NSCLC, starih ≥ 75 let (34 bolnikov v skupino kombiniranega zdravljenja s pembrolizumabom in 31 bolnikov v kontrolno skupino). Pri tej študijski podskupini so pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo poročali o HR = 0,81 [95 % IZ 0,43; 1,55] za celokupno preživetje (OS), o HR = 0,61 [95 % IZ 0,34; 1,09] za preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), za ORR pa 62 % oz. 45 %. Pri tej populaciji bolnikov je na voljo malo podatkov o učinkovitosti pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine.

KEYNOTE-010: kontrolirana študija pri bolnikih z NSCLC, predhodno zdravljenih s kemoterapijo
Varnost in učinkovitost pembrolizumaba so raziskali v študiji KEYNOTE-010. To je bila multicentrična, odprta, kontrolirana študija pri bolnikih z napredovalim NSCLC, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine. Bolniki so imeli ≥ 1 % izraženost PD-L1 v tumorskih celicah na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Pri bolnikih z EGFR aktivirajočo mutacijo ali ALK translokacijo je bolezen napredovala tudi med uporabo odobrenega zdravljenja za primer takšnih mutacij, preden so dobili pembrolizumab. Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1:1) na zdravljenje s pembrolizumabom v odmerku 2 (n = 344) ali 10 mg/kg telesne mase (n = 346) na 3 tedne ali z docetakselom v odmerku 75 mg/m^2 na 3 tedne (n = 343) do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih sopojavov. V študijo niso bili vključeni bolniki z avtoimunsko boleznijo, bolniki z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijo, in bolniki, ki so bili v zadnjih 26 tednih zdravljeni z več kot 30 Gy obsevanja v predelu prsnega koša. Stanje tumorja so ocenjevali na 9 tednov.

Izhodiščne značilnosti te populacije so bile: mediana starost 63 let (42 % starih 65 let ali več), 61 % moških, 72 % belcev in 21 % Azijcev ter 34 % z oceno zmogljivosti 0 in 66 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Značilnosti bolezni so bile: ploščatocelični (21 %) in neploščatocelični (70 %), stadij IIIA (2 %), stadij IIIB (7 %), stadij IV (91 %), stabilne metastaze v možganih (15 %) in incidenca mutacij EGFR (8 %) oz. ALK (1 %). Predhodno zdravljenje je obsegalo dvojno shemo s platino (100 %); bolniki so prejeli eno (69 %) ali dve ali več (29 %) linij zdravljenja.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni, ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bila ORR in trajanje odgovora. Preglednica 20 povzema ključna merila učinkovitosti za celotno populacijo (TPS ≥ 1 %) in za bolnike s TPS ≥ 50 %, slika 18 pa prikazuje Kaplan-Meierjevo krivuljo celokupnega preživetja (TPS ≥ 1 %) na podlagi končne analize z medianim časom spremljanja 42,6 meseca.

Preglednica 20: Odgovor na pembrolizumab v odmerku 2 ali 10 mg/kg telesne mase na 3 tedne pri predhodno zdravljenih bolnikih z NSCLC v študiji KEYNOTE-010

opazovani dogodek	**pembrolizumab 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne**	**pembrolizumab 10 mg/kg telesne mase na 3 tedne**	**docetaksel 75 mg/m^2 na 3 tedne**
TPS ≥ 1 %			
število bolnikov	344	346	343
celokupno preživetje (OS)			
število (%) bolnikov z dogodkom	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
vrednost p†	0,00128	< 0,001	---
mediana v mesecih (95 % IZ)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)‡			
število (%) bolnikov z dogodkom	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
vrednost p†	0,065	< 0,001	---
mediana v mesecih (95 % IZ)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
objektivni delež odgovora‡			
ORR % (95 % IZ)	20 % (16, 25)	21 % (17, 26)	9 % (6, 13)
popolni odgovor	2 %	3 %	0 %
delni odgovor	18 %	18 %	9 %
trajanje odgovora‡,§			
mediana v mesecih (razpon)	ni dosežena (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% še trajajočih¶	42 %	43 %	6 %
TPS ≥ 50 %			
število bolnikov	139	151	152
celokupno preživetje (OS)			
število (%) bolnikov z dogodkom	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
vrednost p†	< 0,001	< 0,001	---
mediana v mesecih (95 % IZ)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)‡			
število (%) bolnikov z dogodkom	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
vrednost p†	< 0,001	< 0,001	---
mediana v mesecih (95 % IZ)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
objektivni delež odgovora‡			
ORR % (95 % IZ)	32 % (24, 40)	32 % (25, 41)	9 % (5, 14)
popolni odgovor	4 %	4 %	0 %
delni odgovor	27 %	28 %	9 %
trajanje odgovora‡,§			
mediana v mesecih (razpon)	ni dosežena (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% še trajajočih¶	55 %	47 %	8 %

* Razmerje ogroženosti (HR) (pembrolizumab v primerjavi z docetakselom) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

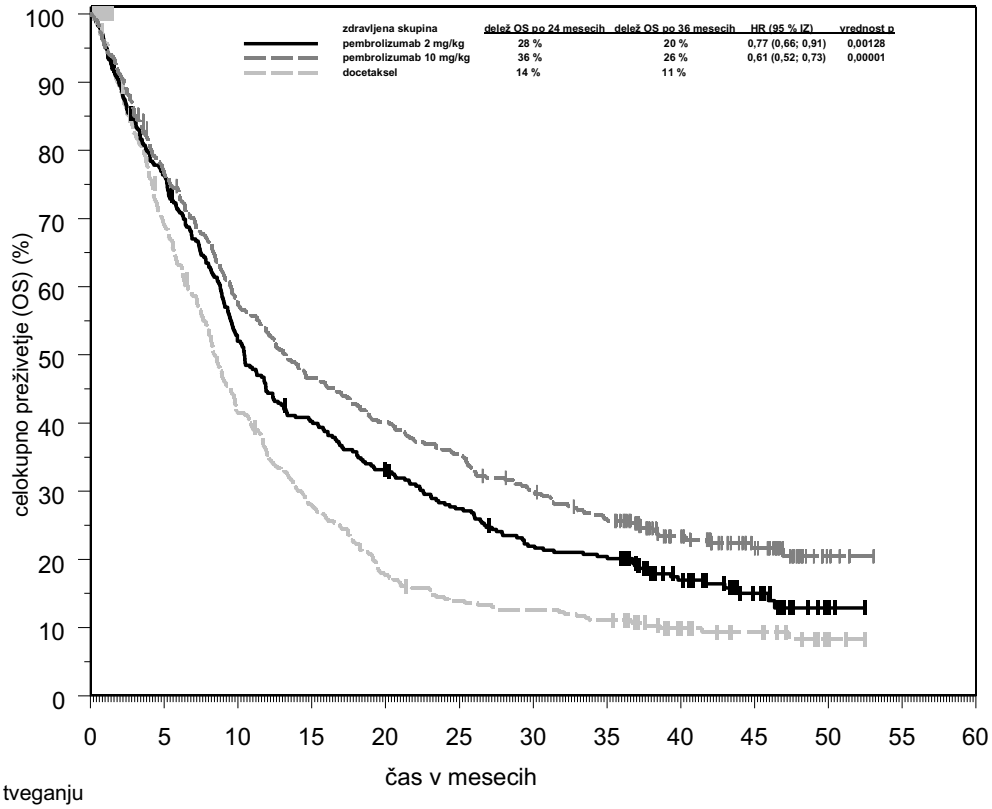
† Na podlagi stratificiranega log-rank testa

‡ Ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1

§ Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni ali delni odgovor

¶ Še trajajoči odgovor vključuje vse odzivne bolnike, ki so bili v času analize živi, brez napredovanja bolezni, niso pričeli z novim zdravljenjem proti raku in zanje ni bilo ugotovljeno, da so izpadli iz nadaljnjega spremljanja

Slika 18: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-010 (bolniki z oceno izraženosti PD-L1 v tumorskih celicah (TPS) ≥ 1 %, populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



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

Rezultati učinkovitosti so bili v skupini s pembrolizumabom v odmerku 2 mg/kg telesne mase in skupini s pembrolizumabom v odmerku 10 mg/kg telesne mase podobni. Rezultati učinkovitosti za celokupno preživetje so bili na podlagi primerjave med skupinami skladni ne glede na starost tumorskega vzorca (nov ali arhivski).

Pri analizah podskupin bolnikov so opazili zmanjšano korist pembrolizumaba za preživetje v primerjavi z docetakselom pri bolnikih, ki niso nikoli kadili ali pri bolnikih s tumorji z EGFR aktivirajočimi mutacijami, ki so prejeli vsaj kemoterapijo na osnovi platine in zaviralec tirozinske kinaze. Vendar zaradi majhnega števila bolnikov ti podatki ne omogočajo dokončnih zaključkov.

Učinkovitost in varnost pembrolizumaba pri bolnikih s tumorji brez izraženosti PD-L1 nista bili dokazani.

Klasični Hodgkinov limfom
KEYNOTE-204: Kontrolirana študija pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL)
Učinkovitost pembrolizumaba so raziskali v študiji KEYNOTE-204, randomizirani, odprti, z učinkovino nadzorovani študiji pri 304 bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim cHL. Za sodelovanje v tej študiji niso bili primerni bolniki z aktivnim neinfekcijskim pnevmonitisom, alogensko HSCT v zadnjih 5 letih (ali > 5 let, toda s simptomi GVHD), aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijo, ali aktivno okužbo, ki je zahtevala sistemsko zdravljenje. Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodno ASCT ("da" ali "ne") in stanje bolezni po zdravljenju prve linije (primarno neodzivna ali ponovljena v manj kot 12 mesecih po zaključku ali ponovljena v 12 mesecih ali več po zaključku). Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin:

- pembrolizumab 200 mg intravensko na 3 tedne,
- brentuksimab vedotin (BV) 1,8 mg/kg telesne mase intravensko na 3 tedne.

Bolniki so prejemali pembrolizumab v odmerku 200 mg intravensko na 3 tedne do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali dokumentiranega napredovanja bolezni, oziroma največ 35 ciklusov. Podatkov o trajanju odgovora po ukinitvi pembrolizumaba v 35. ciklusu je trenutno malo. Odgovor so ocenjevali na 12 tednov, s prvo načrtovano poizhodiščno oceno v 12. tednu.

Med 304 bolniki v študiji KEYNOTE-204 je podpopulacija, ki jo tvori 112 bolnikov z neuspešno presaditvijo pred vključitvijo v študijo in 137 bolnikov z neuspehom po najmanj 2 predhodnih zdravljenjih ter ob času vključitve v študijo neprimernih za ASCT. Izhodiščne značilnosti teh 249 bolnikov so bile: mediana starost 34 let (11 % bolnikov starih 65 let ali več), 56 % moških, 80 % belcev in 7 % Azijcev, 58 % z oceno zmogljivosti 0 ter 41 % z oceno 1 po ECOG lestvici. Približno 30 % je bilo neodzivnih na kemoterapijo prve linije in ~45 % je predhodno prejelo ASCT. Bolj zastopan histološki podtip cHL je bil nodularna skleroza (~81 %), približno 21 % bolnikov je imelo obsežno bolezen, 28 % B simptome in 4 % infiltracijo kostnega mozga.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in sekundarno merilo izida učinkovitosti je bil objektivni delež odgovora (ORR), oba ocenjena z BICR na podlagi revidiranih meril IWG (IWG - International Working Group) iz leta 2007. Dodatnega primarnega merila izida učinkovitosti, celokupnega preživetja (OS), v času analize niso formalno ocenili. V populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT) je bil mediani čas spremljanja pri 151 bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom, 24,9 meseca (razpon: od 1,8 do 42,0 meseca). V prvotni analizi je bilo razmerje ogroženosti (HR) za preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) 0,65 (95 % IZ: 0,48; 0,88), z enostransko vrednostjo p 0,0027. Objektivni delež odgovora (ORR) je pri pembrolizumabu znašal 66 % v primerjavi s 54 % pri stadardnem zdravljenju, z vrednostjo p 0,0225. Rezultati učinkovitosti za podpopulacijo so povzeti v preglednici 21. Rezultati učinkovitosti so pri tej podpopulaciji skladni s tistimi pri populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT). Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) za to podpopulacijo je prikazana na sliki 19.

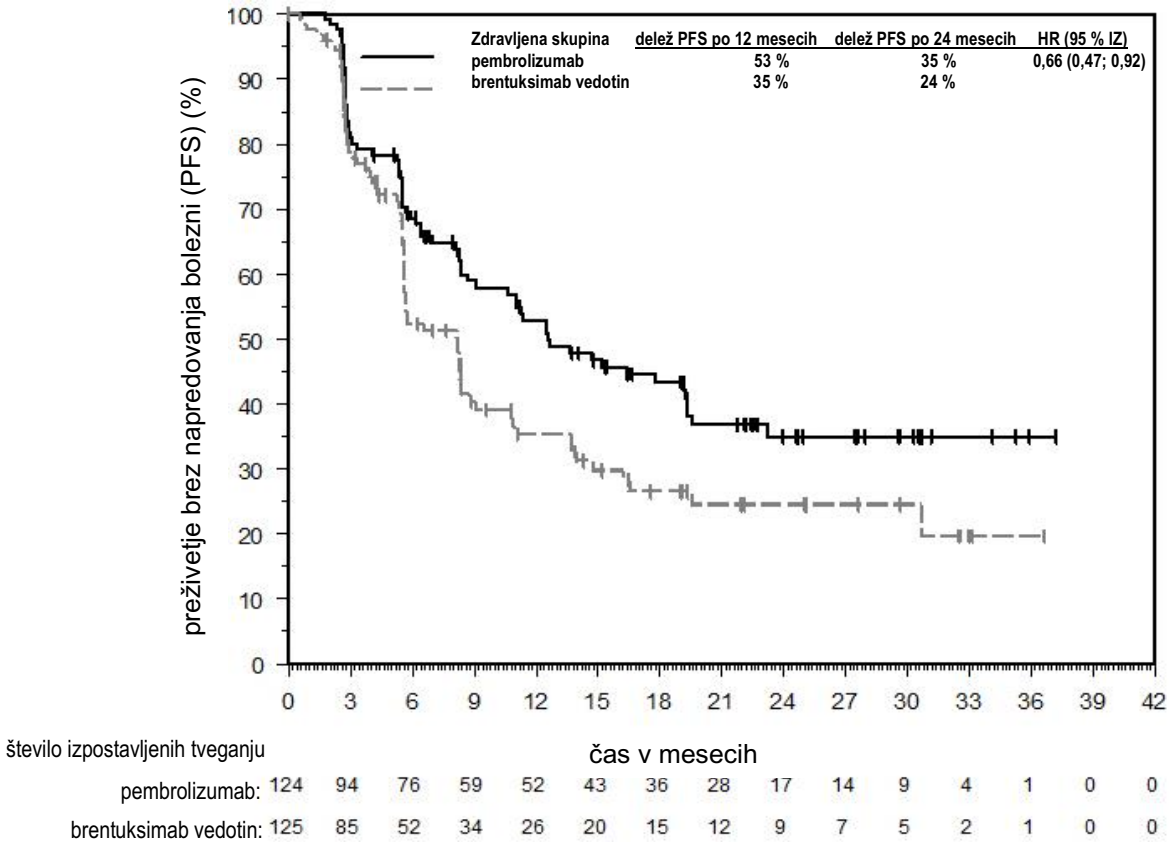
Preglednica 21: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-204 pri bolnikih s cHL z neuspešno presaditvijo pred vključitvijo v študijo ali z neuspehom po najmanj 2 predhodnih zdravljenjih in neprimernih za ASCT

opazovani dogodek	**pembrolizumab** **200 mg na 3 tedne** **n = 124**	**brentuksimab vedotin** **1,8 mg/kg telesne mase na 3 tedne** **n = 125**
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	68 (55 %)	75 (60 %)
razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	0,66 (0,47; 0,92)	
mediana v mesecih (95 % IZ)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)

opazovani dogodek	pembrolizumab 200 mg na 3 tedne n = 124	brentuksimab vedotin 1,8 mg/kg telesne mase na 3 tedne n = 125
objektivni delež odgovora		
ORR‡ % (95 % IZ)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
popolni odgovor	27 %	22 %
delni odgovor	39 %	33 %
stabilna bolezen	12 %	23 %
trajanje odgovora		
mediana v mesecih (razpon)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
število (%¶) bolnikov s trajanjem ≥ 6 mesecev	53 (80,8 %)	28 (61,2 %)
število (%¶) bolnikov s trajanjem ≥ 12 mesecev	37 (61,7 %)	17 (49,0 %)

* Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti
‡ Na podlagi bolnikov z najboljšim celokupnim odgovorom kot popolni oziroma delni odgovor
¶ Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene

Slika 19: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-204 pri bolnikih s cHL z neuspešno presaditvijo pred vključitvijo v študijo ali z neuspehom po najmanj 2 predhodnih zdravljenjih in neprimernih za ASCT



KEYNOTE-087 in KEYNOTE-013: odprti študiji pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim cHL
Učinkovitost pembrolizumaba so raziskali v študijah KEYNOTE-087 in KEYNOTE-013, ki sta bili multicentrični, odprti študiji zdravljenja 241 bolnikov s cHL. Ti študiji sta zajeli bolnike, pri katerih ASCT in BV nista bila uspešna, bolnike, ki niso bili primerni za ASCT, ker niso mogli doseči popolne ali delne remisije z rešilno kemoterapijo in zdravljenje z BV ni bilo uspešno, ali ASCT ni bila uspešna in niso prejeli BV. Pet preiskovancev v študiji ni bilo primernih za ASCT zaradi drugih razlogov, ne zaradi neuspeha rešilne kemoterapije. V obe študiji so bili vključeni bolniki ne glede na izraženost PD-L1. Bolniki z aktivnim neinfekcijskim pnevmonitisom, opravljeno alogensko presaditvijo v zadnjih 5 letih (ali > 5 let, toda z GVHD), aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijo, niso bili vključeni v nobeno od študij. Bolniki so prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne (n = 210; KEYNOTE-087) ali 10 mg/kg telesne mase na 2 tedna (n = 31, KEYNOTE-013) do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali dokumentiranega napredovanja bolezni.

Pri bolnikih v študiji KEYNOTE-087 so bile izhodiščne značilnosti: mediana starost 35 let (9 % starih 65 let ali več), 54 % moških, 88 % belcev; 49 % z oceno zmogljivosti 0 ter 51 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Mediano število predhodnih linij zdravljenja cHL je bilo 4 (v razponu: od 1 do 12). Enainosemdeset odstotkov jih je bilo neodzivnih na vsaj eno predhodno zdravljenje, vključno s 34 %, ki so bili neodzivni na zdravljenje prve linije. Enainšestdeset odstotkov bolnikov je prejelo ASCT, 38 % jih ni bilo primernih za presaditev, 17 % jih predhodno ni prejemalo brentuksimaba vedotina in 37 % bolnikov je predhodno prejelo radioterapijo. Podtipi bolezni so bili: 81 % nodularna skleroza, 11 % mešanocelični, 4 % z limfociti bogati in 2 % tip limfocitne deplecije.

Pri bolnikih v študiji KEYNOTE-013 so bile izhodiščne značilnosti: mediana starost 32 let (7 % starih 65 let ali več), 58 % moških, 94 % belcev; 45 % z oceno zmogljivosti 0 ter 55 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Mediano število predhodnih linij zdravljenja cHL je bilo 5 (v razponu: od 2 do 15). Štiriinosemdeset odstotkov jih je bilo neodzivnih na vsaj eno predhodno zdravljenje, vključno s 35 %, ki so bili neodzivni na zdravljenje prve linije. Štiriinsedemdeset odstotkov bolnikov je prejelo ASCT, 26 % jih ni bilo primernih za presaditev in 45 % bolnikov je predhodno prejelo radioterapijo. Podtipa bolezni sta bila: 97 % nodularna skleroza in 3 % mešanocelični.

Primarni merili izida učinkovitosti (ORR in CRR) sta bili ocenjeni z BICR na podlagi meril IWG iz leta 2007. Sekundarna merila izida učinkovitosti so bila trajanje odgovora na zdravljenje, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS). Odgovor so v KEYNOTE-087 ocenjevali na 12 tednov in v KEYNOTE-013 na 8 tednov; prva načrtovana poizhodiščna ocena je bila v 12. tednu. Glavni rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 22.

Preglednica 22: Rezultati učinkovitosti v študijah KEYNOTE-087 in KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg na 3 tedne n = 210**	**pembrolizumab 10 mg/kg telesne mase na 2 tedna n = 31**
objektivni delež odgovora‡		
ORR % (95 % IZ)	71 % (64,8; 77,4)	58 % (39,1; 75,5)
popolna remisija	28 %	19 %
delna remisija	44 %	39 %
trajanje odgovora‡		
mediana v mesecih (razpon)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	ni dosežena (0,0+; 45,6+)¶
% s trajanjem ≥ 12 mesecev	59 %#	70 %Þ
% s trajanjem ≥ 24 mesecev	45 %ß	---
% s trajanjem ≥ 60 mesecev	25 %à	---
čas do odgovora		
mediana v mesecih (razpon)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	59 (28 %)	6 (19 %)
12-mesečni delež OS	96 %	87 %
24-mesečni delež OS	91 %	87 %
60-mesečni delež OS	71 %	---

* Mediani čas spremljanja 62,9 meseca
† Mediani čas spremljanja 52,8 meseca
‡ Ocenjeno z BICR na podlagi meril IWG iz leta 2007 na podlagi slikanj PET CT
§ Na podlagi bolnikov (n = 150), pri katerih je bil odgovor ugotovljen z neodvisnim pregledom
¶ Na podlagi bolnikov (n = 18), pri katerih je bil odgovor ugotovljen z neodvisnim pregledom
\# Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene; vključuje 62 bolnikov z odgovorom 12 mesecev ali več
Þ Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene; vključuje 7 bolnikov z odgovorom 12 mesecev ali več
ß Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene; vključuje 37 bolnikov z odgovorom 24 mesecev ali več
à Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene; vključuje 4 bolnike z odgovorom 60 mesecev ali več

Učinkovitost pri starejših bolnikih
Skupno 46 bolnikov s cHL, starih 65 let ali več, je bilo zdravljenih s pembrolizumabom v študijah KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 in KEYNOTE-204. Podatkov pri teh bolnikih je premalo, da bi lahko podali zaključke glede učinkovitosti v tej populaciji.

Urotelijski rak
KEYNOTE-045: kontrolirana študija pri bolnikih z urotelijskim rakom, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino
Varnost in učinkovitost pembrolizumaba so ocenili v študiji KEYNOTE-045. To je bila multicentrična, odprta, randomizirana (v razmerju 1:1), kontrolirana študija zdravljenja lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med kemoterapijo, ki je vključevala platino, ali po takšnem zdravljenju. Bolniki so morali predhodno prejemati prvo linijo zdravljenja, ki je vključevala platino, za lokalno napredovalo/metastatsko bolezen ali kot neoadjuvantno/adjuvantno zdravljenje s ponovitvijo/napredovanjem ≤ 12 mesecev po dokončanju zdravljenja. Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1) na zdravljenje bodisi z 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne (n = 270) ali (po raziskovalčevi izbiri) z eno od naslednjih shem kemoterapije, ki so bile vse uporabljene intravensko na 3 tedne (n = 272): paklitaksel 175 mg/m^2 (n = 84), docetaksel 75 mg/m^2 (n = 84) ali vinflunin 320 mg/m^2 (n = 87). Bolnike so s pembrolizumabom zdravili do nesprejemljivih toksičnih učinkov ali napredovanja bolezni. Zdravljenje se je lahko nadaljevalo tudi še po napredovanju bolezni, če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec presodil, da zdravljenje bolniku koristi. Bolnike brez napredovanja bolezni so lahko zdravili do 24 mesecev. V študijo niso bili vključeni bolniki z avtoimunsko boleznijo, boleznimi, ki so zahtevale imunosupresijo, in bolniki, ki so predhodno prejeli že več kot 2 liniji sistemske kemoterapije za metastatski urotelijski rak. Bolniki z oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 2 so morali imeti

hemoglobin ≥ 10 g/dl, niso smeli imeti metastaz v jetrih in so morali prejeti zadnji odmerek svoje zadnje predhodne sheme kemoterapije ≥ 3 mesece pred vključitvijo v študijo. Stanje tumorja so ocenili 9 tednov po prvem odmerku, potem na 6 tednov prvo leto, pozneje pa na 12 tednov.

Pri 542 bolnikih, randomiziranih v študiji KEYNOTE-045, so bile izhodiščne značilnosti: mediana starost 66 let (v razponu od 26 do 88), 58 % starih 65 let ali več, 74 % moških, 72 % belcev in 23 % Azijcev, 56 % z oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 1 in 1 % z oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 2, 96 % z boleznijo v stadiju M1 in 4 % z boleznijo v stadiju M0. Sedeminosemdeset odstotkov bolnikov je imelo visceralne metastaze, vključno s 34 % odstotki, ki so imeli metastaze v jetrih. Šestinosemdeset odstotkov jih je imelo primarni tumor v spodnjem traktu in 14 % v zgornjem traktu. Petnajstim odstotkom bolnikov je bolezen napredovala po predhodni neoadjuvantni ali adjuvantni kemoterapiji, ki je vključevala platino. Enaindvajset odstotkov bolnikov je v okoliščinah z metastazami prejelo 2 predhodni shemi sistemskega zdravljenja. Šestinsedemdeset odstotkov bolnikov je predhodno prejemalo cisplatin, 23 % je predhodno prejemalo karboplatin in 1 % druge sheme na podlagi platine.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili OS in PFS, ocenjeni s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR) na podlagi meril RECIST v1.1. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili ORR (po oceni BICR na podlagi meril RECIST v1.1) in trajanje odgovora. Preglednica 23 povzema ključna merila učinkovitosti za populacijo ITT pri končni analizi. Kaplan-Meierjeva krivulja na podlagi končne analize za OS je prikazana na sliki 20. Študija je dokazala statistično značilno izboljšanje OS in ORR pri bolnikih, randomiziranih na pembrolizumab, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na kemoterapijo. PFS se med prejemniki pembrolizumaba in kemoterapije ni statistično značilno razlikovalo.

Preglednica 23: Odgovor na pembrolizumab v odmerku 200 mg na 3 tedne pri bolnikih z urotelijskim rakom, predhodno zdravljenih s kemoterapijo v študiji KEYNOTE-045

opazovani dogodek	pembrolizumab 200 mg na 3 tedne n = 270	kemoterapija n = 272
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	200 (74 %)	219 (81 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,70 (0,57; 0,85)	
vrednost p†	< 0,001	
mediana v mesecih (95 % IZ)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)‡		
število (%) bolnikov z dogodkom	233 (86 %)	237 (87 %)
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,96 (0,79; 1,16)	
vrednost p†	0,313	
mediana v mesecih (95 % IZ)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
objektivni delež odgovora‡		
ORR % (95 % IZ)	21 % (16, 27)	11 % (8, 15)
vrednost p§	< 0,001	
popolni odgovor	9 %	3 %
delni odgovor	12 %	8 %
stabilna bolezen	17 %	34 %
trajanje odgovora‡,¶		
mediana v mesecih (razpon)	ni dosežena (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
število (%#) bolnikov s trajanjem ≥ 6 mesecev	46 (84 %)	8 (47 %)
število (%#) bolnikov s trajanjem ≥ 12 mesecev	35 (68 %)	5 (35 %)

* Razmerje ogroženosti (HR) (pembrolizumab v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

† Na podlagi stratificiranega log-rank testa

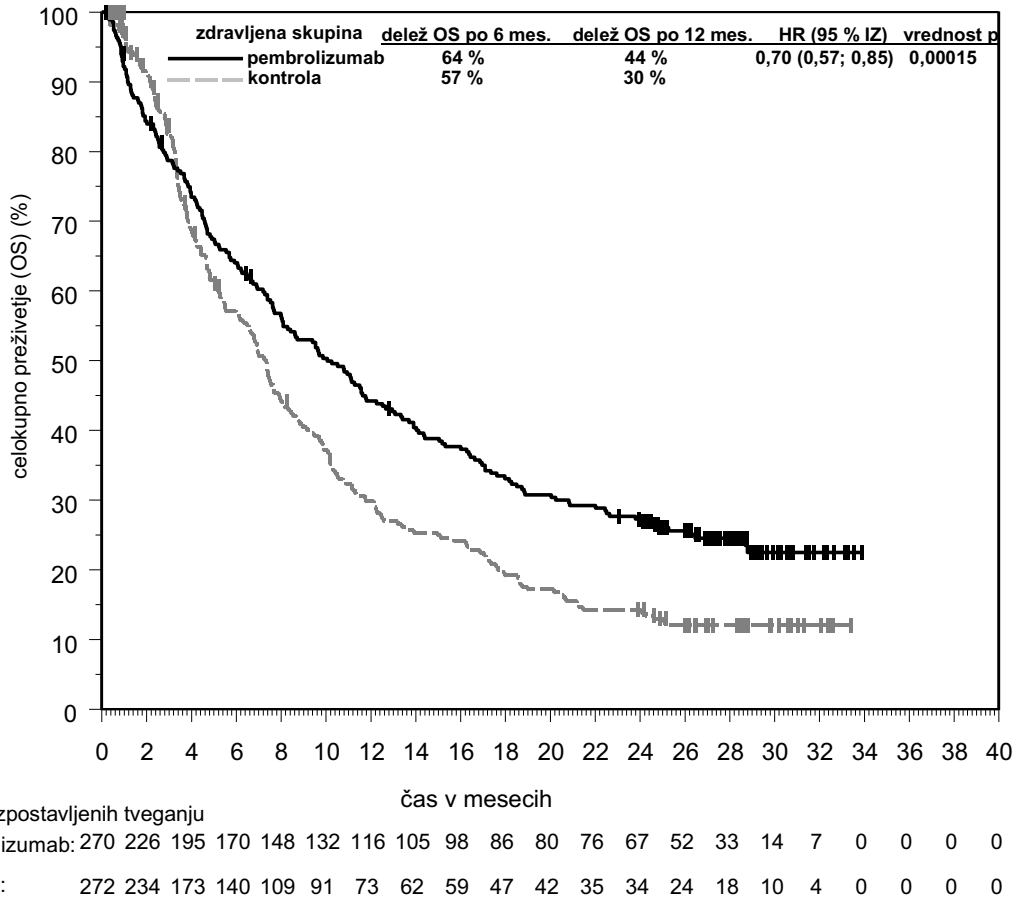
‡ Na podlagi ocene BICR z uporabo RECIST 1.1

§ Na podlagi metode Miettinena in Nurminena

¶ Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni oziroma delni odgovor

\# Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene

Slika 20: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-045 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



V študiji KEYNOTE-045 je bila narejena analiza pri bolnikih, ki so imeli PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n = 186 (69 %), kemoterapija: n = 176 (65 %)] ali ≥ 10 [pembrolizumab: n = 74 (27 %), kemoterapija: n = 90 (33 %)], v obeh skupinah - s pembrolizumabom in s kemoterapijo (glejte preglednico 24).

Preglednica 24: OS glede na izraženost PD-L1

izraženost PD-L1	pembrolizumab	kemoterapija	
	OS glede na izraženost PD-L1 število (%) bolnikov z dogodkom*		razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)
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 podlagi končne analize

† Razmerje ogroženosti (pembrolizumab v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

Izidi po navedbi bolnikov (PRO – patient-reported outcome) so bili ocenjeni z uporabo EORTC QLQ-C30. Čas do poslabšanja celotnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja po EORTC QLQ-C30 je bil pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom, daljši kot pri bolnikih, ki so prejemali kemoterapijo po raziskovalčevi izbiri (razmerje ogroženosti 0,70; 95 % IZ 0,55-0,90). Med 15-tedenskim spremljanjem so imeli bolniki, zdravljeni s pembrolizumabom, stabilno celotno zdravstveno stanje/kakovost življenja, medtem ko se je bolnikom, ki so prejemali kemoterapijo po raziskovalčevi izbiri, celotno zdravstveno stanje/kakovost življenja poslabšalo. Te rezultate je treba tolmačiti v okviru odprtega načrta študije in jih torej previdno obravnavati.

KEYNOTE-052: odprta študija pri bolnikih z urotelijskim rakom, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vključuje cisplatin

Varnost in učinkovitost pembrolizumaba so raziskali v študiji KEYNOTE-052. To je bila multicentrična, odprta študija zdravljenja lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vključuje cisplatin. Bolnike so s pembrolizumabom v odmerku 200 mg na 3 tedne zdravili do nesprejemljivih toksičnih učinkov ali napredovanja bolezni. Zdravljenje se je lahko nadaljevalo tudi še po napredovanju bolezni, če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec presodil, da zdravljenje bolniku koristi. Bolnike brez napredovanja bolezni so lahko zdravili do 24 mesecev. V študijo niso bili vključeni bolniki z avtoimunsko boleznijo in boleznimi, ki so zahtevale imunosupresijo. Stanje tumorja so ocenili 9 tednov po prvem odmerku, potem na 6 tednov prvo leto, pozneje pa na 12 tednov.

Pri 370 bolnikih z urotelijskim rakom, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin, so bile izhodiščne značilnosti: mediana starost 74 let (82 % starih 65 let ali več), 77 % moških ter 89 % belcev in 7 % Azijcev. Oseminosemdeset odstotkov bolnikov je imelo bolezen v stadiju M1 in 12 % v stadiju M0. Petinosemdeset odstotkov bolnikov je imelo visceralne metastaze, vključno z 21 odstotki, ki so imeli metastaze v jetrih. Med razlogi, zaradi katerih bolniki niso bili primerni za zdravljenje s cisplatinom, so bili: izhodiščni očistek kreatinina < 60 ml/min (50 %), ocena zmogljivosti po ECOG lestvici 2 (32 %), ocena zmogljivosti po ECOG lestvici 2 in izhodiščni očistek kreatinina < 60 ml/min (9 %) in drugo (srčno popuščanje v razredu III, periferna nevropatija 2. stopnje ali več in izguba sluha 2. stopnje ali več; 9 %). Devetdeset odstotkov bolnikov predhodno še ni bilo zdravljenih, 10 % pa jih je predhodno prejemalo adjuvantno ali neoadjuvantno kemoterapijo na osnovi platine. Enainosemdeset odstotkov jih je imelo primarni tumor v spodnjem traktu in 19 % v zgornjem traktu.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo ORR, ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR) na podlagi meril RECIST v1.1. Sekundarna merila izida učinkovitosti so bila trajanje odgovora, PFS in OS. Preglednica 25 povzema ključna merila učinkovitosti v raziskovani populaciji študije ob končni analizi na podlagi medianega časa spremljanja 11,4 meseca (v razponu od 0,1 do 41,2 meseca) za vse bolnike.

Preglednica 25: Odgovor na pembrolizumab v odmerku 200 mg na 3 tedne pri bolnikih z urotelijskim rakom, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin, v študiji KEYNOTE-052

opazovani dogodek	**n = 370**
objektivni delež odgovora*	
ORR % (95 % IZ)	29 % (24, 34)
delež nadzora nad boleznijo†	47 %
popolni odgovor	9 %
delni odgovor	20 %
stabilna bolezen	18 %
trajanje odgovora	
mediana v mesecih (razpon)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% s trajanjem ≥ 6 mesecev	81 %‡
čas do odgovora	
mediana v mesecih (razpon)	2,1 (1,3; 9,0)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)*	
mediana v mesecih (95 % IZ)	2,2 (2,1; 3,4)
6-mesečni delež PFS	33 %
12-mesečni delež PFS	22 %
celokupno preživetje (OS)	
mediana v mesecih (95 % IZ)	11,3 (9,7; 13,1)
6-mesečni delež OS	67 %
12-mesečni delež OS	47 %

* Na podlagi ocene BICR z uporabo RECIST 1.1
† Na podlagi najboljšega odgovora "stabilna bolezen" ali boljšega
‡ Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen; vključuje 84 bolnikov, ki so imeli odgovor 6 mesecev ali več

V študiji KEYNOTE-052 je bila narejena analiza pri bolnikih, ki so imeli tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS < 10 (n = 251; 68 %) ali ≥ 10 (n = 110; 30 %) na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ Kit (glejte preglednico 26).

Preglednica 26: ORR in OS glede na izraženost PD-L1

opazovani dogodek	**CPS < 10 n = 251**	**CPS ≥ 10 n = 110**
objektivni delež odgovora*		
ORR % (95 % IZ)	20 % (16, 26)	47 % (38, 57)
celokupno preživetje (OS)		
mediana v mesecih (95 % IZ)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
12-mesečni delež OS	41 %	61 %

* BICR z uporabo RECIST 1.1

KEYNOTE-361 je randomizirana, kontrolirana, odprta klinična študija III. faze pembrolizumaba s kombinirano kemoterapijo na osnovi platine (npr. cisplatin ali karboplatin z gemcitabinom) ali brez takšne kemoterapije v primerjavi s kemoterapijo kot prvo linijo zdravljenja pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim urotelijskim rakom. Rezultati študije KEYNOTE-361 za pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s samostojnim zdravljenjem s kemoterapijo niso pokazali statistično pomembnega izboljšanja PFS, ocenjenega z BICR na podlagi meril RECIST 1.1 (HR 0,78; 95 % IZ: 0,65; 0,93; p = 0,0033), in OS (HR 0,86; 95 % IZ: 0,72; 1,02; p = 0,0407). Glede na vnaprej določen hierarhični vrstni red preizkušanja, uradnih testov statistične pomembnosti

pembrolizumaba v primerjavi s kemoterapijo ni bilo mogoče izvesti. Ključni rezultati učinkovitosti samostojnega zdravljenja s pembrolizumabom pri bolnikih, pri katerih je raziskovalec kot boljšo kemoterapijo izbora izbral karboplatin namesto cisplatina, so bili skladni z rezultati študije KEYNOTE-052. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, pri katerih tumorji izražajo PD-L1 s CPS ≥ 10, so bili podobni celokupni populaciji, pri kateri je bil karboplatin izbran kot kemoterapija izbora. Glejte preglednico 27 ter sliki 21 in 22.

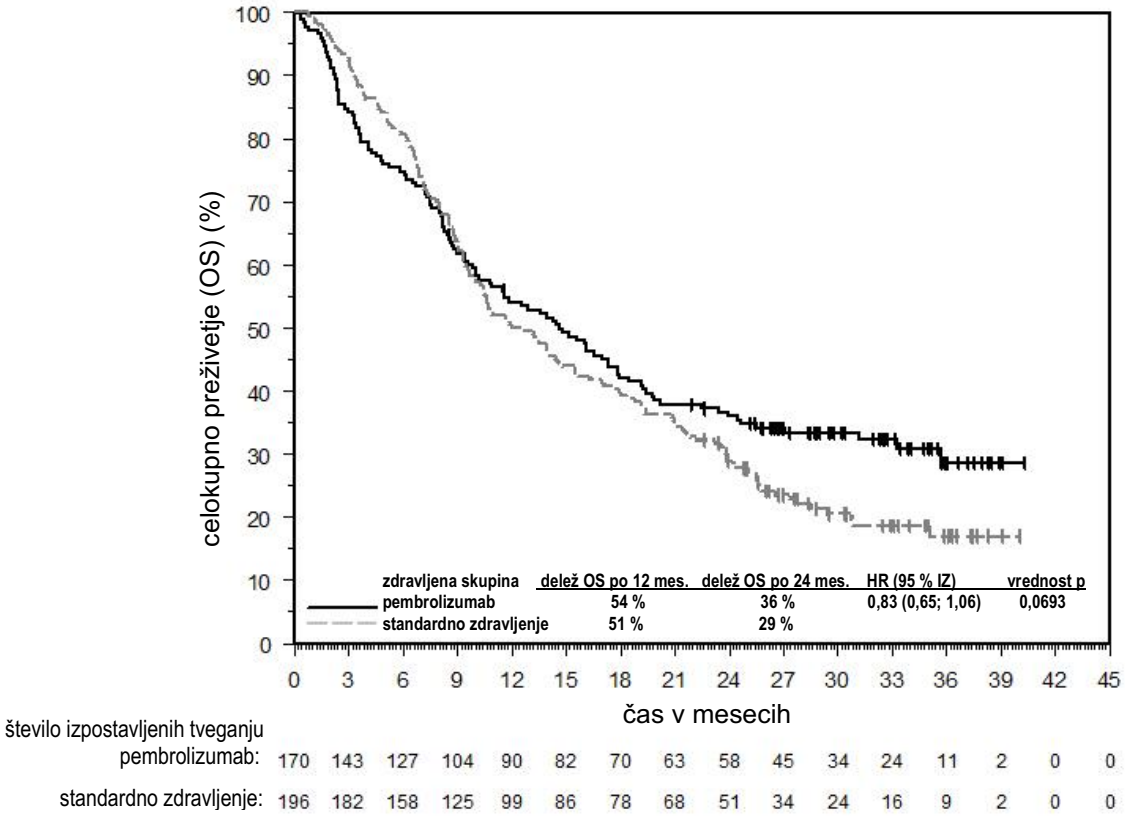
Preglednica 27: Odgovor na pembrolizumab v odmerku 200 mg na 3 tedne ali na kemoterapijo v študiji KEYNOTE-361 pri bolnikih s predhodno nezdravljenim urotelijskim rakom, pri katerih je raziskovalec kot boljšo kemoterapijo izbora izbral karboplatin namesto cisplatina

opazovani dogodek	**pembrolizumab** **n = 170**	**kemoterapija** **n = 196**	**pembrolizumab CPS ≥ 10** **n = 84**	**kemoterapija CPS ≥ 10** **n = 89**
objektivni delež odgovora*				
ORR % (95 % IZ)	28 % (21,1; 35,0)	42 % (34,8; 49,1)	30 % (20,3; 40,7)	46 % (35,4; 57,0)
popolni odgovor	10 %	11 %	12 %	18 %
delni odgovor	18 %	31 %	18 %	28 %
trajanje odgovora*				
mediana v mesecih (razpon)	ND (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	ND (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% s trajanjem ≥ 12 mesecev†	57 %	30 %	63 %	38 %
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)*				
mediana v mesecih (95 % IZ)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
12-mesečni delež PFS	25 %	24 %	26 %	31 %
celokupno preživetje (OS)				
mediana v mesecih (95 % IZ)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
12-mesečni delež OS	54 %	51 %	57 %	54 %

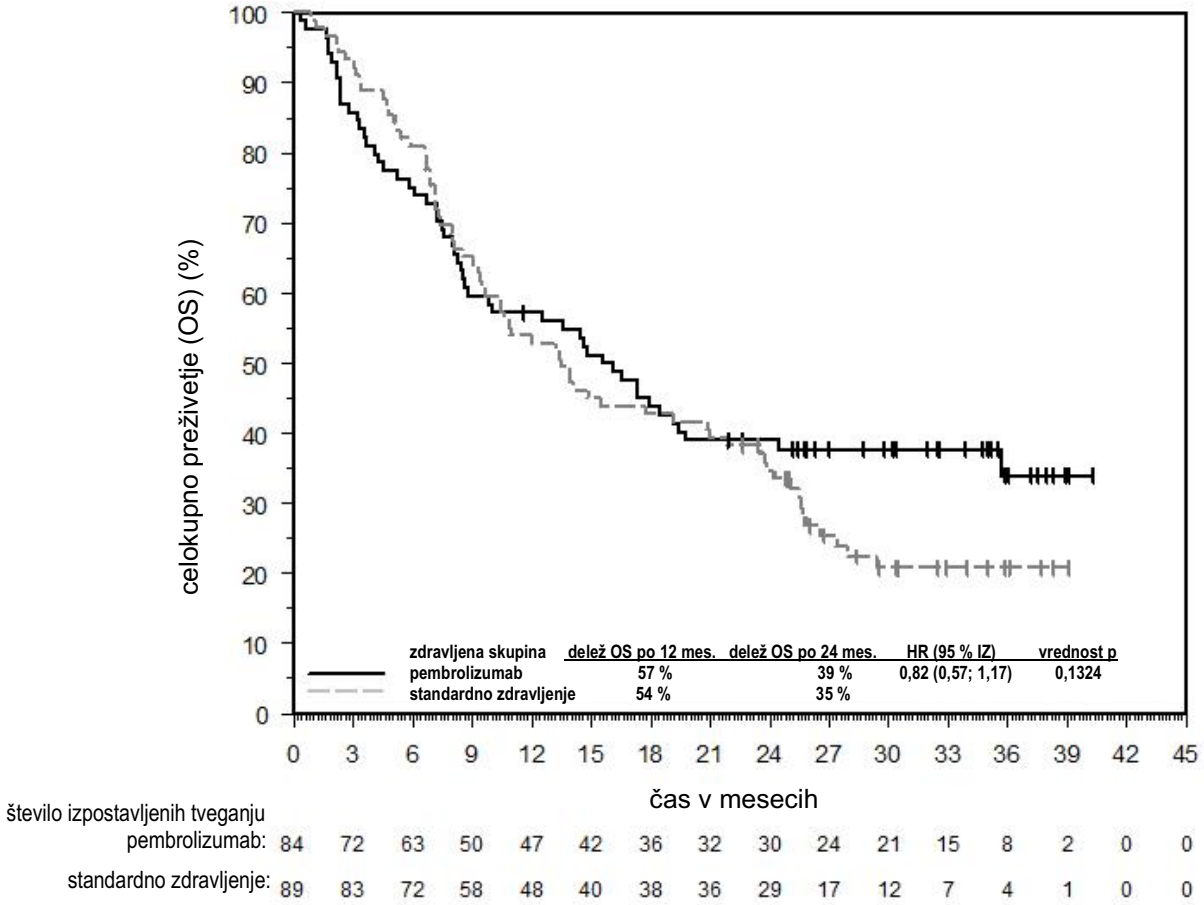
* Ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1

† Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene
ND = ni doseženo

Slika 21: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-361 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT), izbira karboplatina)



Slika 22: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-361 (bolniki z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10, populacija z-namenom-zdravljenja (ITT), izbira karboplatina)



Ploščatocelični rak glave in vratu
KEYNOTE-048: kontrolirana študija samostojnega in kombiniranega zdravljenja pri bolnikih s HNSCC, predhodno še nezdravljenih zaradi ponovljene ali metastatske bolezni
Učinkovitost pembrolizumaba so preučevali v študiji KEYNOTE-048, to je multicentrični, randomizirani, odprti, z učinkovino nadzorovani študiji pri bolnikih s histološko potrjenim metastatskim ali ponovljenim HNSCC ustne votline, žrela ali grla, ki predhodno niso prejemali sistemskega zdravljenja za ponovljeno ali metastatsko bolezen, ki je bila ocenjena kot neozdravljiva z lokalnimi načini zdravljenja. Za sodelovanje v tej študiji niso bili primerni bolniki z rakom nazofarinksa, aktivno avtoimunsko boleznijo, ki je zahtevala sistemsko zdravljenje v zadnjih dveh letih pred tem zdravljenjem, ali z boleznijo, ki je zahtevala imunosupresijo. Randomizacija je bila stratificirana glede na izraženost PD-L1 na tumorju (TPS ≥ 50 % ali < 50 %), stanje HPV (pozitivno ali negativno) in oceno zmogljivosti po ECOG lestvici (0 v prim. z 1). Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin:

- pembrolizumab 200 mg na 3 tedne
- pembrolizumab 200 mg na 3 tedne, karboplatin z AUC 5 mg/ml/min na 3 tedne ali cisplatin 100 mg/m^2 na 3 tedne ter 5-fluorouracil 1000 mg/m^2/dan 4 dni zapored na 3 tedne (največ 6 ciklusov platine in 5-fluorouracila)
- cetuksimab s polnilnim odmerkom 400 mg/m^2 in nato 250 mg/m^2 enkrat na teden, karboplatin z AUC 5 mg/ml/min na 3 tedne ali cisplatin 100 mg/m^2 na 3 tedne ter 5-fluorouracil 1000 mg/m^2/dan 4 dni zapored na 3 tedne (največ 6 ciklusov platine in 5-fluorouracila).

Zdravljenje s pembrolizumabom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni na podlagi meril RECIST 1.1, potrjenega s strani raziskovalca, do nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do največ

24 mesecev. Uporaba pembrolizumaba je bila dovoljena tudi po napredovanju bolezni, kot to opredeljujejo smernice RECIST, če je bil bolnik klinično stabilen in mu je zdravljenje po presoji raziskovalca klinično koristilo. Vrednotenje statusa tumorja so izvedli v 9. tednu, nato na 6 tednov prvo leto in potem na 9 tednov do 24. meseca.

Pri 882 bolnikih v študiji KEYNOTE-048 je 754 bolnikov (85 %) imelo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Izhodiščne značilnosti teh 754 bolnikov so bile naslednje: mediana starost 61 let (v razponu od 20 do 94), 36 % starih 65 let ali starejših, 82 % moških, 74 % belcev in 19 % Azijcev, 61 % z oceno zmogljivosti po ECOG lestvici 1 in 77 % nekdanjih/trenutnih kadilcev. Značilnosti bolezni so bile: 21 % HPV-pozitivnih in 95 % bolnikov z boleznijo v IV. stadiju (stadij IVa 21 %, stadij IVb 6 % in stadij IVc 69 %).

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS) ter preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR) z uporabo meril RECIST 1.1). Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja pri vseh bolnikih, randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s standardnim zdravljenjem (HR 0,72; 95 % IZ 0,60 – 0,87), in pri bolnikih, ki so imeli izražen PD-L1 s CPS ≥ 1, randomiziranih na samostojno zdravljenje s pembrolizumabom v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Preglednici 28 in 29 povzemata ključna merila učinkovitosti za pembrolizumab v študiji KEYNOTE-048 pri bolnikih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1, ob času končne analize, ki je bila opravljena po medianem času spremljanja 13 mesecev za pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo in po medianem času spremljanja 11,5 meseca za samostojno zdravljenje s pembrolizumabom. Kaplan-Meierjeve krivulje celokupnega preživetja na podlagi končne analize so prikazane na slikah 23 in 24.

Preglednica 28: Rezultati učinkovitosti pembrolizumaba skupaj s kemoterapijo v študiji KEYNOTE-048 z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)

opazovani dogodek	**pembrolizumab + kemoterapija s platino + 5-FU n = 242**	**standardno zdravljenje* n = 235**
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	177 (73 %)	213 (91 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,65 (0,53; 0,80)	
vrednost p‡	0,00002	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	212 (88 %)	221 (94 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,84 (0,69; 1,02)	
vrednost p‡	0,03697	
objektivni delež odgovora		
ORR§ % (95 % IZ)	36 % (30,3; 42,8)	36 % (29,6; 42,2)
popolni odgovor	7 %	3 %
delni odgovor	30 %	33 %
vrednost p¶	0,4586	
trajanje odgovora		
mediana v mesecih (razpon)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% s trajanjem ≥ 6 mesecev	54 %	34 %

* Cetuksimab, platina in 5-fluorouracil

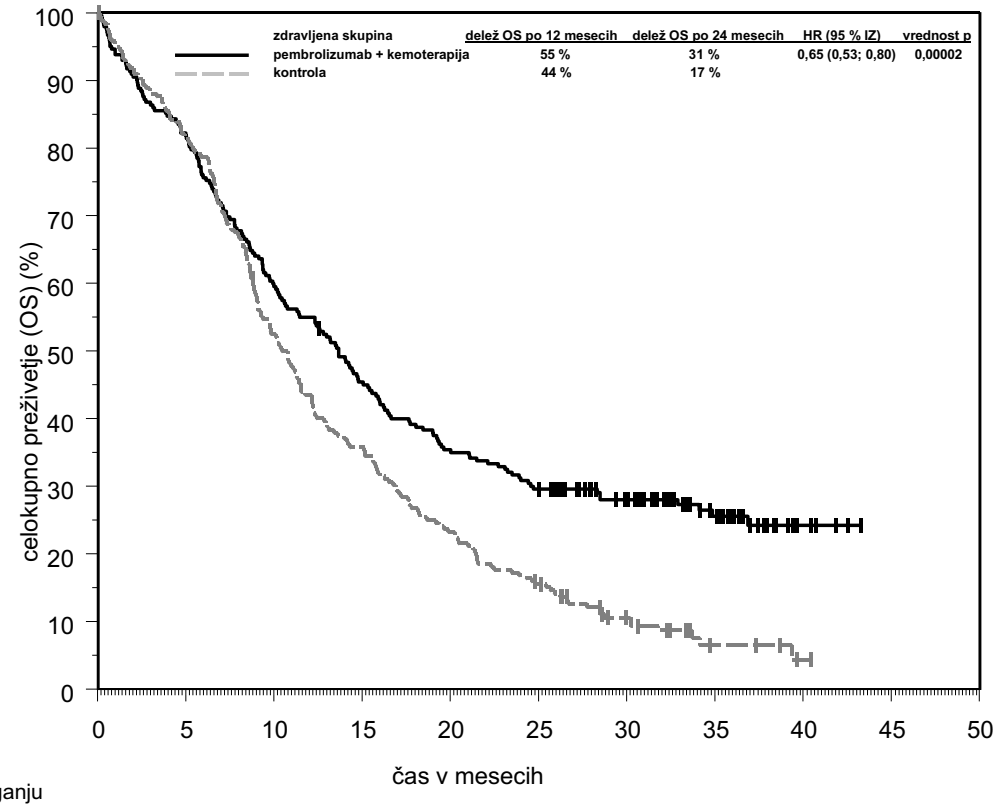
† Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

‡ Na podlagi stratificiranega log-rank testa

§ Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni oziroma delni odgovor

¶ Na podlagi Miettinenove in Nurminenove metode, stratificirane na podlagi ocene zmogljivosti po ECOG lestvici (0 v prim. z 1), stanja HPV (pozitivno v prim. z negativnim) in statusa PD-L1 (močno pozitiven v prim. z ne močno pozitivnim)

Slika 23: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja za pembrolizumab skupaj s kemoterapijo v študiji KEYNOTE-048 z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)



število izpostavljenih tveganju											
pembrolizumab + kemoterapija:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
kontrola:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Preglednica 29: Rezultati učinkovitosti samostojnega zdravljenja s pembrolizumabom v študiji KEYNOTE-048 z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)

opazovani dogodek	**pembrolizumab n = 257**	**standardno zdravljenje* n = 255**
celokupno preživetje		
število (%) bolnikov z dogodkom	197 (77 %)	229 (90 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,74 (0,61; 0,90)	
vrednost p‡	0,00133	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	228 (89 %)	237 (93 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	1,13 (0,94; 1,36)	
vrednost p‡	0,89580	
objektivni delež odgovora		
ORR§ % (95 % IZ)	19,1 % (14,5; 24,4)	35 % (29,1; 41,1)
popolni odgovor	5 %	3 %
delni odgovor	14 %	32 %
vrednost p¶	1,0000	
trajanje odgovora		
mediana v mesecih (razpon)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% s trajanjem ≥ 6 mesecev	81 %	36 %

* Cetuksimab, platina in 5-fluorouracil

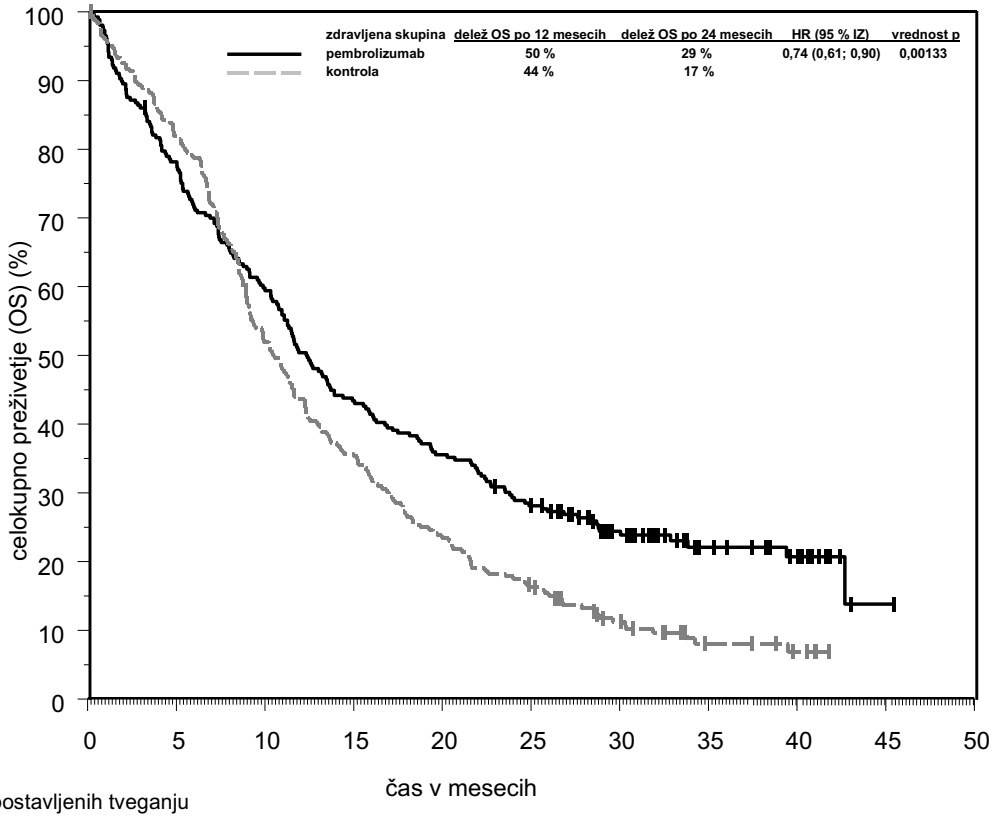
† Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

‡ Na podlagi stratificiranega log-rank testa

§ Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni oziroma delni odgovor

¶ Na podlagi Miettinenove in Nurminenove metode, stratificirane na podlagi ocene zmogljivosti po ECOG lestvici (0 v prim. z 1), stanja HPV (pozitivno v prim. z negativnim) in statusa PD-L1 (močno pozitiven v prim. z ne močno pozitivnim)

Slika 24: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja za samostojno zdravljenje s pembrolizumabom v študiji KEYNOTE-048 z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)



število izpostavljenih tveganju											
pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
kontrola:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

V študiji KEYNOTE-048 je bila izvedena analiza podatkov pri bolnikih, ki so imeli tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 20 [pembrolizumab in kemoterapija: n = 126 (49 %) v primerjavi s standardnim zdravljenjem: n = 110 (43 %) in samostojno zdravljenje s pembrolizumabom: n = 133 (52 %) v primerjavi s standardnim zdravljenjem: n = 122 (48 %)] (glejte preglednico 30).

Preglednica 30: Rezultati učinkovitosti pembrolizumaba skupaj s kemoterapijo in samostojnega zdravljenja s pembrolizumabom glede na izraženost PD-L1 v študiji KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

opazovani dogodek	pembrolizumab + kemoterapija s platino + 5-FU n = 126	standardno zdravljenje* n = 110	samostojno zdravljenje s pembrolizumabom n = 133	standardno zdravljenje* n = 122
celokupno preživetje (OS)				
število (%) bolnikov z dogodkom	84 (66,7 %)	98 (89,1 %)	94 (70,7 %)	108 (88,5 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
vrednost p‡	0,00044		0,00010	
delež celokupnega preživetja po 6 mesecih (95 % IZ)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
delež celokupnega preživetja po 12 mesecih (95 % IZ)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
delež celokupnega preživetja po 24 mesecih (95 % IZ)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)				
število (%) bolnikov z dogodkom	106 (84,1 %)	104 (94,5 %)	115 (86,5 %)	114 (93,4 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
vrednost p‡	0,02951		0,46791	
delež preživetja brez napredovanja bolezni po 6 mesecih (95 % IZ)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
delež preživetja brez napredovanja bolezni po 12 mesecih (95 % IZ)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
delež preživetja brez napredovanja bolezni po 24 mesecih (95 % IZ)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
objektivni delež odgovora				
ORR§ % (95 % IZ)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
trajanje odgovora				
število odzivnih	54	42	31	44
mediana v mesecih (razpon)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuksimab, platina in 5-fluorouracil
† Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti
‡ Na podlagi stratificiranega log-rank testa
§ Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni oziroma delni odgovor

V študiji KEYNOTE-048 je bila izvedena raziskovalna analiza podatkov podskupine pri bolnikih, ki so imeli tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 do < 20 [pembrolizumab in kemoterapija: n = 116 (45 %) v primerjavi s standardnim zdravljenjem: n = 125 (49 %) in samostojno zdravljenje s pembrolizumabom: n = 124 (48 %) v primerjavi s standardnim zdravljenjem: n = 133 (52 %)] (glejte preglednico 31).

Preglednica 31: Rezultati učinkovitosti pembrolizumaba skupaj s kemoterapijo in samostojnega zdravljenja s pembrolizumabom glede na izraženost PD-L1 v študiji KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 do < 20)

opazovani dogodek	pembrolizumab + kemoterapija s platino + 5-FU n = 116	standardno zdravljenje* n = 125	samostojno zdravljenje s pembrolizumabom n = 124	standardno zdravljenje* n = 133
celokupno preživetje (OS)				
število (%) bolnikov z dogodkom	93 (80,2 %)	115 (92,0 %)	103 (83,1 %)	121 (91,0 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
delež celokupnega preživetja po 6 mesecih (95 % IZ)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
delež celokupnega preživetja po 12 mesecih (95 % IZ)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
delež celokupnega preživetja po 24 mesecih (95 % IZ)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
preživetje brez napredovanja bolezni				
število (%) bolnikov z dogodkom	106 (91,4 %)	117 (93,6 %)	113 (91,1 %)	123 (92,5 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
delež preživetja brez napredovanja bolezni po 6 mesecih (95 % IZ)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
delež preživetja brez napredovanja bolezni po 12 mesecih (95 % IZ)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
delež preživetja brez napredovanja bolezni po 24 mesecih (95 % IZ)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
objektivni delež odgovora				
ORR‡ % (95 % IZ)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
trajanje odgovora				
število odzivnih	34	42	18	45
mediana v mesecih (razpon)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	ND (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuksimab, platina in 5-fluorouracil
† Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti
‡ Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni oziroma delni odgovor
ND = ni doseženo

KEYNOTE-040: kontrolirana študija pri bolnikih s HNSCC, ki so se predhodno zdravili s kemoterapijo, ki je vključevala platino

Varnost in učinkovitost pembrolizumaba so preučevali v študiji KEYNOTE-040, multicentrični, odprti, randomizirani, nadzorovani študiji zdravljenja histološko potrjenega ponovljenega ali metastatskega HNSCC ustne votline, žrela ali grla pri bolnikih, pri katerih je bolezen med

zdravljenjem s kemoterapijo, ki je vključevala platino, ali po njem napredovala ali pa je napredovala po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, ki je bilo del indukcije, sočasnega ali adjuvantnega zdravljenja, bolniki pa niso bili primerni za lokalno zdravljenje z namenom ozdravitve. Bolnike so stratificirali glede na izraženost PD-L1 (TPS ≥ 50 %), status HPV in oceno zmogljivosti po ECOG lestvici in nato randomizirali (v razmerju 1:1) na zdravljenje s pembrolizumabom v odmerku 200 mg na vsake 3 tedne (n = 247) ali na eno od treh standardnih zdravljenj (n = 248): metotreksat v odmerku 40 mg/m^2 enkrat na teden (n = 64), docetaksel v odmerku 75 mg/m^2 enkrat na vsake 3 tedne (n = 99) ali cetuksimab v polnilnem odmerku 400 mg/m^2 in nato v odmerku 250 mg/m^2 enkrat na teden (n = 71). Zdravljenje se je lahko nadaljevalo po napredovanju bolezni, če je bil bolnik po presoji raziskovalca klinično stabilen in je zdravljenje bolniku klinično koristilo. Študija ni vključevala bolnikov z rakom nazofarinksa, aktivno avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih zahtevala sistemsko zdravljenje, bolnikov z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresivno zdravljenje, in bolnikov, ki so se predhodno zdravili s 3 ali več režimi sistemskega zdravljenja ponovljenega in/ali metastatskega HNSCC. Vrednotenje statusa tumorja so izvedli v 9. tednu, nato na vsakih 6 tednov do 52. tedna in na vsakih 9 tednov do 24. meseca.

Pri 495 bolnikih v študiji KEYNOTE-040 je 129 bolnikov (26 %) imelo tumorje z izraženostjo PD-L1 s TPS ≥ 50 % na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx^{TM} Kit. Izhodiščne značilnosti teh 129 bolnikov so bile naslednje: mediana starost 62 let (40 % bolnikov starih 65 let ali starejših), 81 % bolnikov moškega spola, 78 % bolnikov belcev, 11 % bolnikov Azijcev in 2 % bolnikov črncev, 23 % bolnikov z oceno zmogljivosti 0 in 77 % bolnikov z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici ter 19 % bolnikov s HPV pozitivnimi tumorji. Sedeminšestdeset odstotkov (67 %) bolnikov je imelo M1 bolezen, večina bolnikov pa je imela bolezen v stadiju IV (stadij IV 32 %, stadij IVa 14 %, stadij IVb 4 % in stadij IVc 44 %). Pri šestnajstih odstotkih (16 %) bolnikov je bolezen napredovala po neoadjuvantnem ali adjuvantnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, 84 % bolnikov pa se je predhodno zdravilo z 1-2 režimoma sistemskega zdravljenja za metastatsko bolezen.

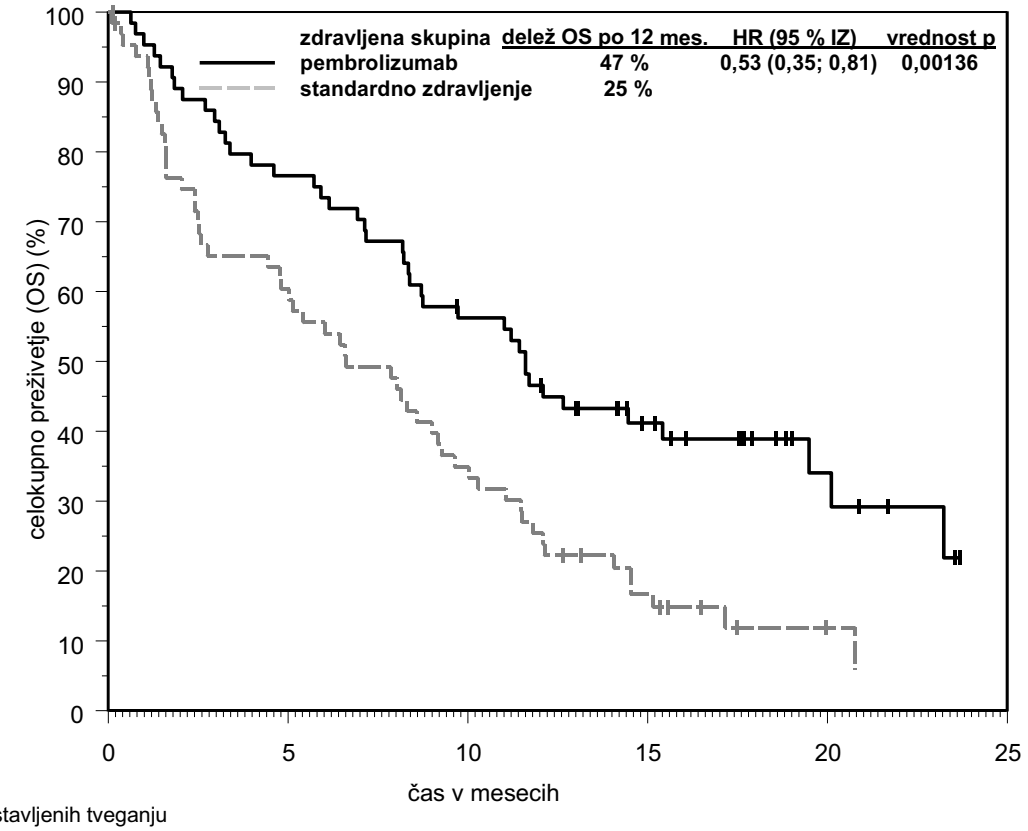
Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS) v populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT – intent to treat). Pri začetni analizi je razmerje ogroženosti (HR) za celokupno preživetje (OS) znašalo 0,82 (95 % IZ: 0,67; 1,01) z enostransko vrednostjo p 0,0316. Mediana celokupnega preživetja (OS) je pri pembrolizumabu znašala 8,4 meseca v primerjavi s 7,1 meseca pri standardnem zdravljenju. Preglednica 32 povzema ključna merila učinkovitosti za TPS ≥ 50 % populacijo. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (OS) za TPS ≥ 50 % populacijo je prikazana na sliki 25.

Preglednica 32: Učinkovitost pembrolizumaba v odmerku 200 mg vsake 3 tedne pri bolnikih s HNSCC s TPS ≥ 50 %, ki so se predhodno zdravili s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v študiji KEYNOTE-040

opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg vsake 3 tedne n = 64**	**standardno zdravljenje* n = 65**
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	41 (64 %)	56 (86 %)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,53 (0,35; 0,81)	
vrednost p‡	0,001	
mediana v mesecih (95 % IZ)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)§		
število (%) bolnikov z dogodkom	52 (81 %)	58 (89 %)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,58 (0,39; 0,86)	
vrednost p‡	0,003	
mediana v mesecih (95 % IZ)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
delež (%) v 6. mesecu (95 % IZ)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
objektivni delež odgovora§		
ORR % (95 % IZ)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
vrednost p¶	0,0009	
popolni odgovor	5 %	2 %
delni odgovor	22 %	8 %
stabilna bolezen	23 %	23 %
trajanje odgovora§,#		
mediana v mesecih (razpon)	ni dosežena (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
število (%Þ) bolnikov s trajanjem ≥ 6 mesecev	9 (66 %)	2 (50 %)

* Metotreksat, docetaksel ali cetuksimab
† Razmerje ogroženosti (pembrolizumab v primerjavi s standardnim zdravljenjem) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti
‡ Enostranska vrednost p na podlagi log-rank testa
§ Ocenjeno z BICR z uporabo meril RECIST 1.1
¶ Na podlagi Miettinenove in Nurminenove metode
\# Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni ali delni odgovor
Þ Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene

Slika 25: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-040 pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (TPS ≥ 50 %)



število izpostavljenih tveganju						
pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
standardno zdravljenje:	65	38	22	9	2	0

Rak ledvičnih celic

KEYNOTE-426: kontrolirana študija kombiniranega zdravljenja z aksitinibom pri bolnikih z rakom ledvičnih celic, ki predhodno še niso bili zdravljeni

Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom so preučevali v študiji KEYNOTE-426, to je randomizirana, multicentrična, odprta, z učinkovino nadzorovana študija pri bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic s svetlocelično komponento, ne glede na izraženost PD-L1 tumorja in ne glede na kategorijo tveganja po IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). V študijo niso bili vključeni bolniki z avtoimunsko boleznijo ali kakšnim zdravstvenim stanjem, ki bi zahtevalo imunosupresijsko zdravljenje. Randomizacija je bila stratificirana po kategorijah tveganja (ugodna kategorija v primerjavi s srednjo in v primerjavi s slabo) in po geografskem področju (Severna Amerika v primerjavi z Zahodno Evropo v primerjavi s "preostalim svetom"). Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin:

- pembrolizumab v odmerku 200 mg intravensko na 3 tedne v kombinaciji z aksitinibom v odmerku 5 mg peroralno dvakrat na dan. Bolnikom, ki so prenesli 5 mg aksitiniba dvakrat na dan 2 zaporedna ciklusa zdravljenja (tj. 6 tednov), niso imeli z aksitinibom povezanih neželenih učinkov > 2. stopnje in so imeli krvni tlak dobro urejen do ≤ 150/90 mm Hg, je bilo odmerek aksitiniba dovoljeno povečati na 7 mg dvakrat na dan. Povečanje odmerka aksitiniba na 10 mg dvakrat na dan je bilo dovoljeno z uporabo enakih meril. Uporabo aksitiniba je bilo mogoče prekiniti ali odmerek zmanjšati na 3 mg dvakrat na dan in nato na 2 mg dvakrat na dan, da bi obvladali toksične učinke.
- sunitinib v odmerku 50 mg peroralno enkrat na dan 4 tedne in nato 2 tedna brez zdravljenja.

Zdravljenje s pembrolizumabom in aksitinibom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni na podlagi meril RECIST v1.1, preverjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR) ali potrjeno s

strani raziskovalca, do nesprejemljivih toksičnih učinkov ali za pembrolizumab do največ 24 mesecev. Uporaba pembrolizumaba in aksitiniba je bila dovoljena tudi po napredovanju bolezni, kot to opredeljujejo smernice RECIST, če je bil bolnik klinično stabilen in mu je zdravljenje po presoji raziskovalca klinično koristilo. Vrednotenje tumorja je bilo narejeno ob izhodišču, po randomizaciji v 12. tednu, nato na 6 tednov do 54. tedna in potem na 12 tednov.

V celoti je bilo randomiziranih 861 bolnikov. Značilnosti študijske populacije so bile: mediana starost 62 let (v razponu od 26 do 90), 38 % starih 65 let ali več, 73 % moških, 79 % belcev in 16 % Azijcev, 80 % s stanjem zmogljivosti po Karnofskem (KPS – Karnofsky Performance Score) 90-100 ter 20 % s KPS 70-80 in porazdelitev po kategorijah tveganja IMDC 31 % ugodna, 56 % srednja in 13 % slaba.

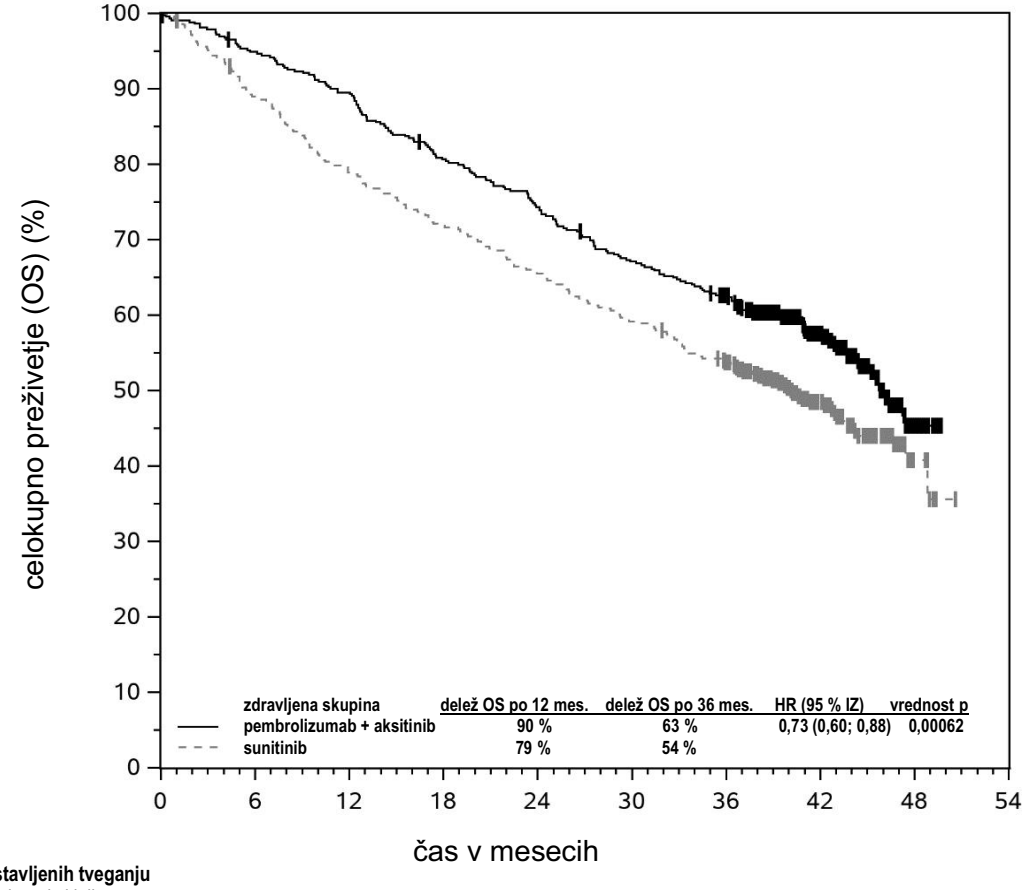
Primarni merili izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR) z uporabo meril RECIST 1.1). Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili ORR in trajanje odgovora, ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1. V vnaprej določeni vmesni analizi je študija pokazala statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (OS) (HR 0,53; 95 % IZ 0,38; 0,74; vrednost p = 0,00005) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) (HR 0,69; 95 % IZ 0,56; 0,84; vrednost p = 0,00012) pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino s kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom, v primerjavi s sunitinibom. Preglednica 33 povzema ključna merila učinkovitosti, sliki 26 in 27 prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS) ter preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), ki temeljita na osnovi končne analize z medianim časom spremljanja 37,7 meseca.

Preglednica 33: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-426

opazovani dogodek	**pembrolizumab aksitinib n = 432**	**sunitinib n = 429**
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	193 (45 %)	225 (52 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	45,7 (43,6; NP)	40,1 (34,3; 44,2)
razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	0,73 (0,60; 0,88)	
vrednost p†	0,00062	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)‡		
število (%) bolnikov z dogodkom	286 (66 %)	301 (70 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	0,68 (0,58; 0,80)	
vrednost p†	< 0,00001	
objektivni delež odgovora		
ORR§ % (95 % IZ)	60 (56, 65)	40 (35, 44)
popolni odgovor	10 %	3 %
delni odgovor	50 %	36 %
vrednost p¶	< 0,0001	
trajanje odgovora		
mediana v mesecih (razpon)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
število (%#) bolnikov s trajanjem ≥ 30 mesecev	87 (45 %)	29 (32 %)

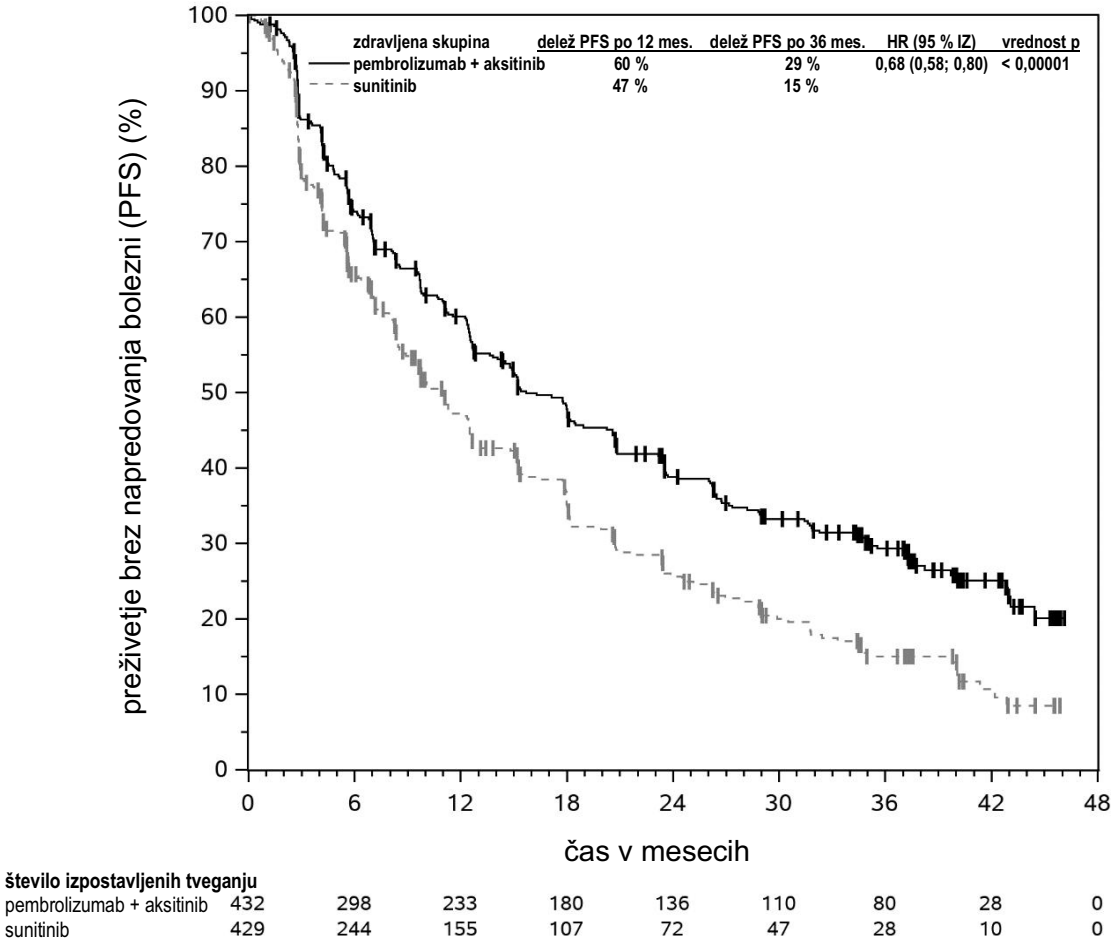
* Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti
† Nominalna vrednost p na podlagi stratificiranega log-rank testa
‡ Ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR) na podlagi meril RECIST 1.1
§ Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni ali delni odgovor
¶ Nominalna vrednost p na podlagi metode Miettinena in Nurminena, stratificirano po kategoriji tveganja IMDC in geografskem področju. Pri vnaprej določeni vmesni analizi ORR (mediani čas spremljanja 12,8 meseca) je bila dosežena statistično značilna superiornost ORR s primerjavo pembrolizumaba in aksitiniba s sunitinibom pri vrednosti p < 0,0001.
\# Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene
NP = ni podatka

Slika 26: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-426 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju										
pembrolizumab + aksitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

Slika 27: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-426 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



V študiji KEYNOTE-426 so analize podskupin izvedli pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 1 [kombinacija pembrolizumab/aksitinib: n = 243 (56 %) v primerjavi s sunitinibom: n = 254 (59 %)] in CPS < 1 [kombinacija pembrolizumab/aksitinib: n = 167 (39 %) v primerjavi s sunitinibom: n = 158 (37 %)]. Koristi za celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) so bile opazne ne glede na raven izraženosti PD-L1.

Moč študije KEYNOTE-426 ni bila zadostna za ocenjevanje učinkovitosti po posameznih podskupinah.

Preglednica 34 povzema ključna merila učinkovitosti po kategoriji tveganja IMDC na podlagi končne analize celokupnega preživetja (OS) pri medianem času spremljanja 37,7 meseca.

Preglednica 34: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-426 po kategoriji tveganja IMDC

opazovani dogodek*	**pembrolizumab + aksitinib n = 432**	**sunitinib n = 429**	**pembrolizumab + aksitinib v prim. S sunitinibom**
celokupno preživetje (OS)	**12-mesečni delež celokupnega preživetja (OS), % (95 % IZ)**		**HR za OS (95 % IZ)**
ugodna	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
srednja	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
slaba	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)

opazovani dogodek*	pembrolizumab + aksitinib n = 432	sunitinib n = 429	pembrolizumab + aksitinib v prim. S sunitinibom
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)	**mediana (95 % IZ), meseci**		**HR za PFS (95 % IZ)**
ugodna	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
srednja	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
slaba	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
potrjen ORR	**% (95 % IZ)**		**razlika ORR, % (95 % IZ)**
ugodna	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
srednja	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
slaba	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) za kategorijo tveganja ugodna pri pembrolizumabu/aksitinibu je bil 138 (32 %) v primerjavi s sunitinibom 131 (31 %); za kategorijo tveganja srednja pri pembrolizumabu/aksitinibu 238 (55 %) v primerjavi s sunitinibom 246 (57 %); za kategorijo tveganja slaba pri pembrolizumabu/aksitinibu 56 (13 %) v primerjavi s sunitinibom 52 (12 %)

KEYNOTE-581 (CLEAR): kontrolirana študija kombiniranega zdravljenja z lenvatinibom pri bolnikih z rakom ledvičnih celic, ki predhodno še niso bili zdravljeni

Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom v okviru zdravljenja prve linije so raziskali v študiji KEYNOTE-581 (CLEAR), to je multicentrična, odprta, randomizirana študija pri 1069 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic s svetlocelično komponento, vključno z drugimi histološkimi značilnostmi, kot sta sarkomatoidna in papilarna. Bolniki so bili vključeni v študijo ne glede na status tumorske izraženosti PD-L1. V študijo niso bili vključeni bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijsko zdravljenje. Randomizacija je bila stratificirana po geografskem področju (Severna Amerika v primerjavi z Zahodno Evropo v primerjavi s "preostalim svetom") in po prognostičnih skupinah MSKCC (MSKCC - Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (ugodna kategorija v primerjavi s srednjo in v primerjavi s slabo).
Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin:

- pembrolizumab v odmerku 200 mg intravensko na 3 tedne do 24 mesecev v kombinaciji z lenvatinibom v odmerku 20 mg peroralno enkrat na dan.
- lenvatinib v odmerku 18 mg peroralno enkrat na dan v kombinaciji z everolimusom v odmerku 5 mg peroralno enkrat na dan.
- sunitinib v odmerku 50 mg peroralno enkrat na dan 4 tedne in nato 2 tedna brez zdravljenja.

Zdravljenje se je nadaljevalo do nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do napredovanja bolezni, kot je bilo določeno s strani raziskovalca in potrjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1. Uporaba pembrolizumaba z lenvatinibom je bila dovoljena tudi po napredovanju bolezni, kot to opredeljujejo smernice RECIST, če je bil bolnik klinično stabilen in mu je zdravljenje po presoji raziskovalca klinično koristilo. Uporaba pembrolizumaba se je nadaljevala do največ 24 mesecev, zdravljenje z lenvatinibom pa se je lahko nadaljevalo tudi po 24 mesecih. Vrednotenje statusa tumorja so izvedli v izhodišču in nato na vsakih 8 tednov.

Izhodiščne značilnosti študijske populacije (355 bolnikov v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom in 357 bolnikov v skupini s sunitinibom) so bile: mediana starost 62 let (v razponu od 29 do 88 let), 41 % starih 65 let ali več; 74 % moških; 75 % belcev, 21 % Azijcev, 1 % črncev in 2 % drugih ras; 17 % je imelo v izhodišču KPS od 70 do 80, 83 % pa od 90 do 100; porazdelitev bolnikov po kategorijah tveganja IMDC je bila 33 % ugodna, 56 % srednja in 10 % slaba, po prognostičnih skupinah MSKCC pa 27 % ugodna, 64 % srednja in 9 % slaba. Metastatsko bolezen je imelo 99 % bolnikov, lokalno napredovalo bolezen pa 1 % bolnikov. Pogosta mesta metastaz so bila pljuča (69 %), bezgavke (46 %) in kosti (26 %).

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1. Med ključnimi sekundarnimi merili izida učinkovitosti sta bila celokupno preživetje (OS) in objektivni delež odgovora (ORR). Študija je pri bolnikih, randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji z lenvatinibom, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali sunitinib, pokazala statistično značilno izboljšanje PFS (HR 0,39; 95 % IZ 0,32; 0,49; vrednost p < 0,0001), OS (HR 0,66; 95 % IZ 0,49; 0,88; vrednost p 0,0049) in ORR (71 %; [95 % IZ 66, 76] v primerjavi z 36 %; [95 % IZ 31, 41]; vrednost p < 0,0001), in sicer v vnaprej določeni vmesni analizi z medianim časom spremljanja preživetja 26,5 meseca in medianim trajanjem zdravljenja s pembrolizumabom in lenvatinibom 17,0 meseca. Primarna analiza celokupnega preživetja (OS) ni bila prilagojena z upoštevanjem nadaljnjih zdravljenj.

Rezultati učinkovitosti študije KEYNOTE-581 (CLEAR) v končni analizi, določeni s protokolom, z medianim časom spremljanja 49,4 meseca so povzeti v preglednici 35 in na slikah 28 in 29. Rezultati PFS so bili skladni v vnaprej določenih podskupinah, prognostičnih skupinah MSKCC in statusu tumorske izraženosti PD-L1. Rezultati učinkovitosti po prognostičnih skupinah MSKCC so povzeti v preglednici 36.

Preglednica 35: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-581 (CLEAR)

opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg na 3 tedne in lenvatinib n = 355**	**sunitinib n = 357**
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)*		
število (%) bolnikov z dogodkom	207 (58 %)	214 (60 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,47 (0,38; 0,57)	
vrednost p‡	< 0,0001	
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	149 (42 %)	159 (45 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	53,7 (48,7; ND)	54,3 (40,9; ND)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,79 (0,63; 0,99)	
vrednost p‡	0,0424	
objektivni delež odgovora		
ORR§ % (95 % IZ)	71 % (66,6; 76,0)	37 % (31,7; 41,7)
popolni odgovor	18 %	5 %
delni odgovor	53 %	32 %
vrednost p¶	< 0,0001	
trajanje odgovora#		
mediana v mesecih (razpon)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* Primarna analiza PFS je vključevala krnjenje za novo onkološko zdravljenje. Rezultati PFS so se skladali tako s krnjenjem za novo onkološko zdravljenje kot brez takšnega krnjenja.

† Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

‡ Nominalna vrednost p, dvostransko na podlagi stratificiranega log-rank testa

§ Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni odgovor ali delni odgovor

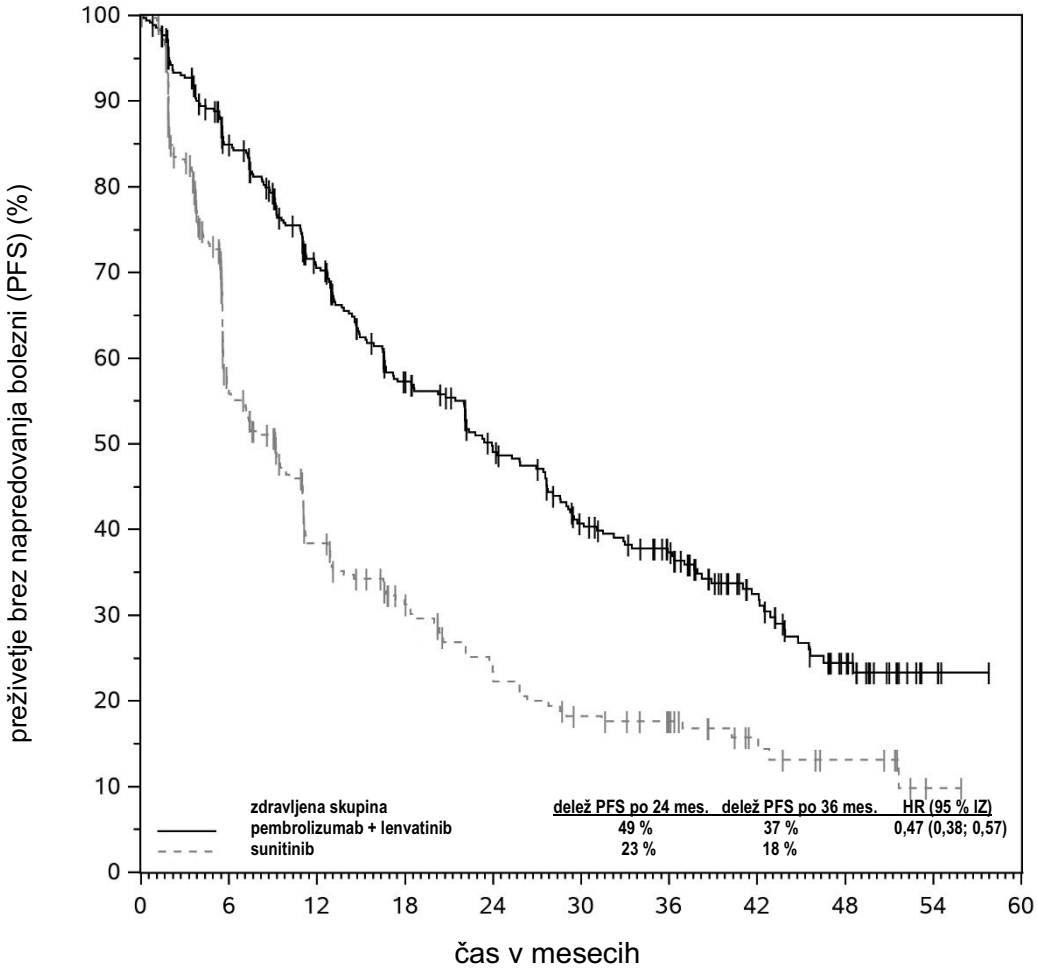
¶ Nominalna dvostranska vrednost p na podlagi stratificiranega Cochran-Mantel-Haenszelovega (CMH) testa. Zgodnejša vnaprej določena končna analiza ORR (mediani čas spremljanja 17,3 meseca) je pokazala statistično značilno superioren ORR s pembrolizumabom in lenvatinibom v primerjavi s sunitinibom (razmerje obetov: 3,84 [95 % IZ: 2,81; 5,26], vrednost p < 0,0001).

\# Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen

ND = ni doseženo

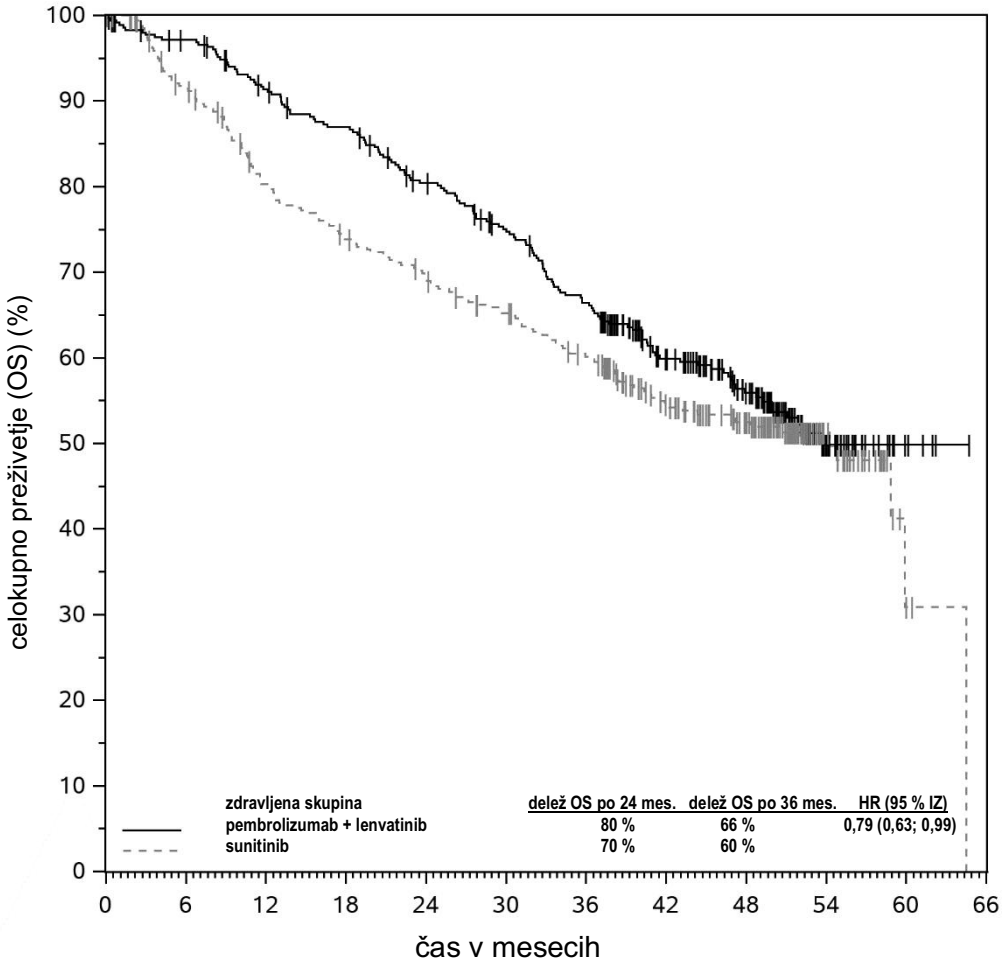
Končna analiza celokupnega preživetja (OS) ni bila prilagojena z upoštevanjem nadaljnjih zdravljenj, z 195/357 (54,6 %) bolnikov v skupini s sunitinibom in 56/355 (15,8 %) bolnikov v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom, ki so prejemali nadaljnje zdravljenje z anti-PD-1/PD-L1.

Slika 28: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-581 (CLEAR)



število izpostavljenih tveganju											
pembrolizumab + lenvatinib	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Slika 29: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-581 (CLEAR)



število izpostavljenih tveganju												
pembrolizumab + lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

Moč študije KEYNOTE-581 (CLEAR) ni bila zadostna za oceno učinkovitosti po posameznih podskupinah.

Analize podskupin je opravila prognostična skupina MSKCC.
Preglednica 36 povzema merila učinkovitosti po prognostični skupini MSKCC na osnovi končne analize celokupnega preživetja (OS) pri medianem času spremljanja 49,4 meseca.

Preglednica 36: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-581 (CLEAR) po prognostični skupini MSKCC

	pembrolizumab + lenvatinib (n = 355)		sunitinib (n = 357)		pembrolizumab + lenvatinib v prim. s sunitinibom
	število bolnikov	**število dogodkov**	**število bolnikov**	**število dogodkov**	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni BICR*					**HR za PFS (95 % IZ)**
ugodno	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
srednje	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
slabo	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
celokupno preživetje (OS)*					**HR za OS (95 % IZ)**
ugodno	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
srednje	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
slabo	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

* Mediani čas spremljanja: 49,4 meseca (datum zamejitve podatkov – 31. julij 2022)

KEYNOTE-B61: odprta študija II. faze z eno skupino
Iz študije KEYNOTE-B61, odprte študije II. faze z eno skupino, so na voljo dodatni podatki glede pembrolizumaba (400 mg na 6 tednov) v kombinaciji z lenvatinibom (20 mg enkrat na dan) za prvo linijo zdravljenja bolnikov z napredovalim ali metastatskim RCC z nesvetlocelično histologijo (n = 158), ki je vključevala 59 % papilarnih, 18 % kromofobnih, 4 % translokacijskih, 1 % medularnih, 13 % neklasificiranih in 6 % drugih. Objektivni delež odgovora (ORR) je znašal 50,6 % (95 % IZ: 42,6; 58,7) in mediani čas trajanja odgovora je znašal 19,5 meseca (95 % IZ: 15,3; ni doseženo).

KEYNOTE-564: s placebom kontrolirana študija adjuvantnega zdravljenja bolnikov s kirurško odstranjenim RCC
Učinkovitost pembrolizumaba za adjuvantno zdravljenje RCC so raziskali v študiji KEYNOTE-564, to je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri 994 bolnikih s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni, definiranim kot srednjevisoko ali visoko tveganje, ali z M1 brez znakov bolezni (NED - no evidence of disease). Kategorija srednjevisokega tveganja je vključevala pT2 z gradusom 4 ali sarkomatoidnimi značilnostmi; pT3 katerega koli gradusa brez prizadetih bezgavk (N0) ali oddaljenih metastaz (M0). Kategorija visokega tveganja je vključevala pT4 katerega koli gradusa N0 in M0; kateri koli pT katerega koli gradusa s prizadetimi bezgavkami in M0. M1 NED kategorija je vključevala bolnike z metastatsko boleznijo, pri katerih je bila opravljena popolna kirurška odstranitev primarnih in metastatskih lezij. Pri bolnikih je morala biti opravljena delna nefroprotektivna ali radikalna popolna nefrektomija (in popolna kirurška odstranitev trdne(ih), izolirane(ih), metastatske(ih) lezij(e) mehkega tkiva pri preiskovancih z M1 NED) z negativnimi robovi ≥ 4 tedne pred pregledom za potencialno vključitev v študijo. Študija ni vključevala bolnikov z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijsko zdravljenje. Bolniki z RCC s svetlocelično komponento so bili randomizirani (v razmerju 1:1) na prejemanje pembrolizumaba 200 mg na 3 tedne (n = 496) ali placeba (n = 498) do 1 leta oziroma do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Randomizacija je bila stratificirana po statusu metastaz (M0, M1 NED), ter znotraj skupine M0 dodatno stratificirana po oceni zmogljivosti po ECOG lestvici (0,1), in geografski regiji (ZDA, izven ZDA). Pri bolnikih so od randomizacije dalje opravljali slikovne preiskave vsakih 12 tednov prvi 2 leti, nato vsakih 16 tednov od 3. do 5. leta in nato vsakih 24 tednov enkrat na leto.

Pri 994 bolnikih so bile izhodiščne značilnosti: mediana starost 60 let (v razponu od 25 do 84), 33 % starih 65 let ali več, 71 % moških, 85 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 15 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Štiriindevetdeset odstotkov jih je bilo N0; 83 % jih ni imelo sarkomatoidnih značilnosti; 86 % je imelo pT2 z gradusom 4 ali sarkomatoidnimi značilnostmi ali

pT3; 8 % je imelo pT4 ali prizadete bezgavke; in 6 % je imelo M1 NED. Izhodiščne in demografske značilnosti so bile v skupini s pembrolizumabom in skupini s placebom na splošno primerljive.

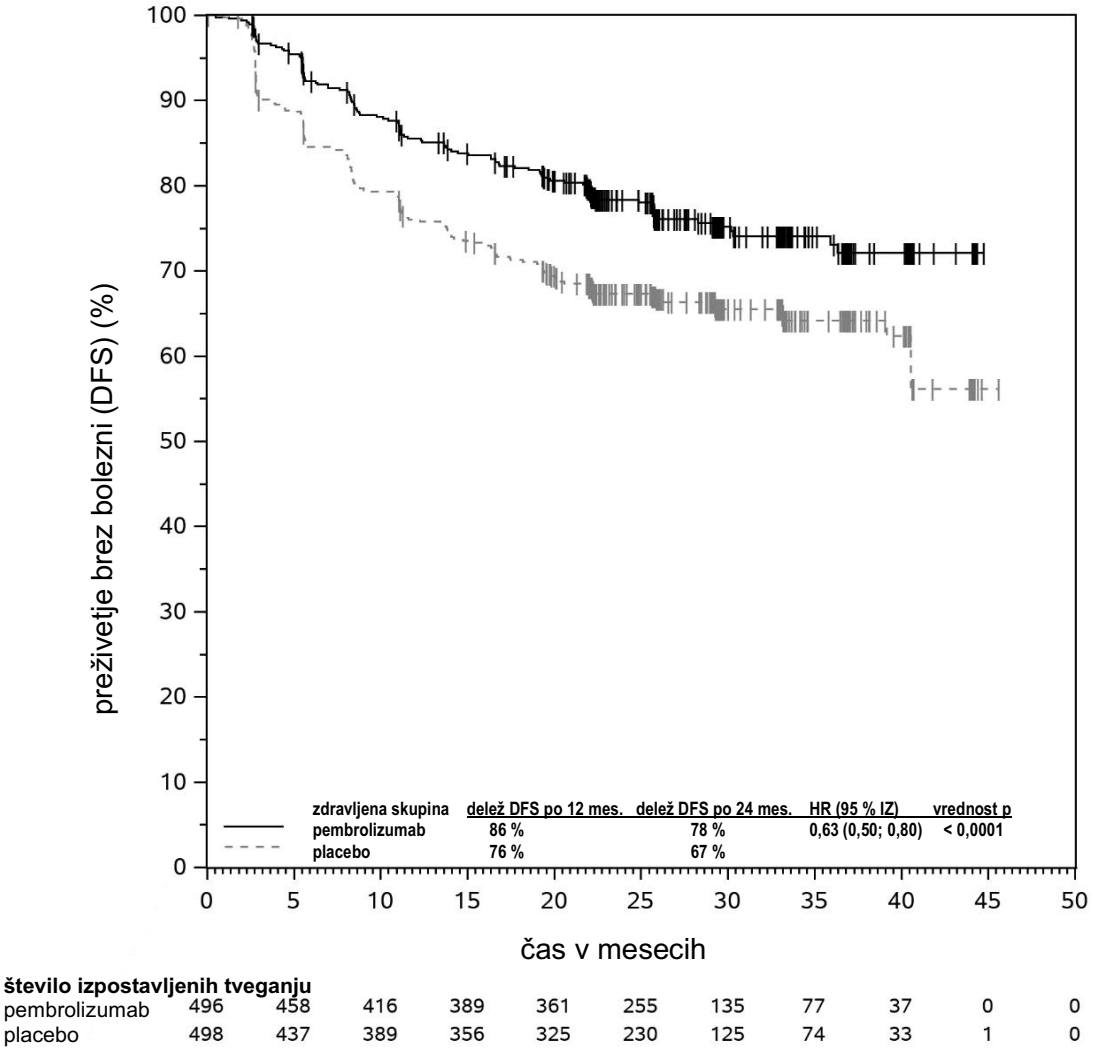
Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez bolezni (DFS – disease-free survival) glede na oceno raziskovalca. Ključno sekundarno merilo izida je bilo celokupno preživetje (OS). V vnaprej določeni vmesni analizi z medianim časom spremljanja 23,9 meseca je študija pokazala statistično značilno izboljšanje DFS (HR 0,68; 95 % IZ 0,53, 0,87; vrednost p = 0,0010) pri bolnikih, randomiziranih v skupino, ki je prejemala pembrolizumab, v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo. Posodobljeni rezultati učinkovitosti z medianim časom spremljanja 29,7 meseca so povzeti v preglednici 37 in na sliki 30.

Preglednica 37: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-564

opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg na 3 tedne n = 496**	**placebo n = 498**
preživetje brez bolezni (DFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	114 (23 %)	169 (34 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	ND	ND
razmerje ogroženosti (HR)* (95 % IZ)	0,63 (0,50; 0,80)	
vrednost p†	< 0,0001	

* Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti
† Nominalna vrednost p na podlagi stratificiranega log-rank testa
ND = ni doseženo

Slika 30: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-564 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



V času posodobljene analize je v podskupini bolnikov z M0 srednjevisokim tveganjem za ponovitev bolezni znašalo razmerje ogroženosti za DFS (95 % IZ) 0,68 (0,52; 0,89), v podskupini bolnikov z M0 visokim tveganjem za ponovitev bolezni 0,60 (0,33; 1,10) in v podskupini bolnikov z M1 NED 0,28 (0,12; 0,66). Rezultati za OS še niso končni, s 23 smrtmi od 496 bolnikov v skupini s pembrolizumabom in 43 smrtmi od 498 bolnikov v placebo skupini.

Raki z MSI-H ali dMMR
Kolorektalni rak
KEYNOTE-177: kontrolirana študija pri bolnikih z MSI-H ali dMMR CRC, ki predhodno še niso bili zdravljeni, v stadiju z metastazami
Učinkovitost pembrolizumaba so raziskali v študiji KEYNOTE-177, to je multicentrična, randomizirana, odprta, z učinkovino nadzorovana študija, ki je vključevala bolnike s predhodno nezdravljenim metastatskim MSI-H ali dMMR CRC. Tumorska statusa MSI ali MMR (pomanjkljivo popravljanje neujemanja pri podvojevanju DNA) so določili lokalno bodisi z uporabo verižne reakcije s polimerazo (PCR - polymerase chain reaction) bodisi z uporabo IHC. Bolniki z avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenim stanjem, ki bi zahtevalo imunosupresijsko zdravljenje, niso bili primerni za vključitev v študijo.

Bolnike so randomizirali (1:1) na prejemanje pembrolizumaba v odmerku 200 mg intravensko vsake 3 tedne ali po izboru raziskovalca na enega od režimov kemoterapije intravensko vsaka 2 tedna:

- mFOLFOX6 (oksaliplatin, folinska kislina in FU) ali mFOLFOX6 v kombinaciji z bevacizumabom ali cetuksimabom: oksaliplatin 85 mg/m^2, folinska kislina 400 mg/m^2 (ali levo-izomer folinske kisline 200 mg/m^2) in FU 400 mg/m^2 z bolusno injekcijo 1. dan, nato 2400 mg/m^2 FU v 46 – 48 urah. Bevacizumab 5 mg/kg telesne mase 1. dan ali cetuksimab 400 mg/m^2 s prvo infuzijo, nato 250 mg/m^2 vsak teden.
- FOLFIRI (irinotekan, folinska kislina in FU) ali FOLFIRI v kombinaciji z bevacizumabom ali cetuksimabom: irinotekan 180 mg/m^2, folinska kislina 400 mg/m^2 (ali levo-izomer folinske kisline 200 mg/m^2) in FU 400 mg/m^2 z bolusno injekcijo 1. dan, nato 2400 FU mg/m^2 v 46 – 48 urah. Bevacizumab 5 mg/kg telesne mase 1. dan ali cetuksimab 400 mg/m^2 s prvo infuzijo, nato 250 mg/m^2 vsak teden.

Zdravljenje s pembrolizumabom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni na podlagi meril RECIST v1.1, kar je presodil raziskovalec, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, ki so se zdravili s pembrolizumabom brez napredovanja bolezni, so lahko nadaljevali z zdravljenjem do 24 mesecev. Vrednotenje statusa tumorja so izvajali na vsakih 9 tednov. Bolnikom, ki so bili randomizirani na prejemanje kemoterapije, je bilo ob napredovanju bolezni ponujeno zdravljenje s pembrolizumabom.

Skupno je bilo vključenih 307 bolnikov, ki so bili randomizirani v skupini zdravljeni s pembrolizumabom (n = 153) ali kemoterapijo (n = 154). Izhodiščne lastnosti teh bolnikov so bile: mediana starost 63 let (v razponu od 24 do 93), 47 % starih 65 let ali več, 50 % moških, 75 % belcev in 16 % Azijcev; 52 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 48 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Status mutacij: 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. Od 143 bolnikov, ki so se zdravili s kemoterapijo, jih je 56 % prejelo mFOLFOX6 z bevacizumabom ali cetuksimabom ali brez njiju, 44 % pa FOLFIRI z bevacizumabom ali cetuksimabom ali brez njiju.

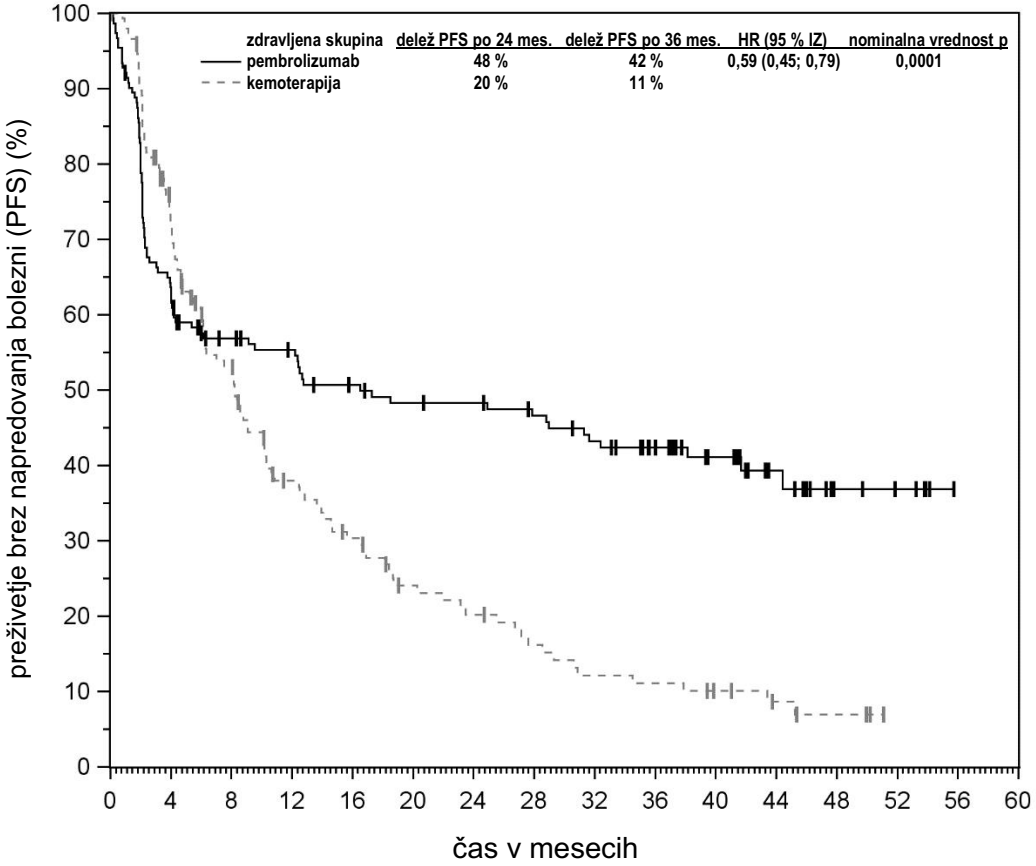
Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST v1.1, ter celokupno preživetje (OS). Sekundarni merili izida sta bili objektivni delež odgovora (ORR) in trajanje odgovora. Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje PFS (HR 0,60; 95 % IZ 0,45, 0,80; vrednost p 0,0002) pri bolnikih, randomiziranih na skupino, ki je prejemala pembrolizumab, v primerjavi s kemoterapijo, v vnaprej določeni končni analizi za PFS. V končni analizi OS, v kateri je 60 % bolnikov, ki so bili randomizirani na prejemanje kemoterapije, kasneje prešlo na zdravljenje z anti-PD-1/PD-L1, ki je vključevalo pembrolizumab, med pembrolizumabom in kemoterapijo ni bilo statistično značilne razlike. Preglednica 38 povzema ključna merila učinkovitosti, sliki 31 in 32 pa prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji za posodobljena PFS in OS na podlagi končne analize z medianim časom spremljanja 38,1 meseca (v razponu od 0,2 do 58,7 meseca).

Preglednica 38: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-177

opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg na 3 tedne n = 153**	**kemoterapija n = 154**
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)*		
število (%) bolnikov z dogodkom	86 (56 %)	117 (76 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,59 (0,45; 0,79)	
vrednost p‡	0,0001	
celokupno preživetje (OS)§		
število (%) bolnikov z dogodkom	62 (41 %)	78 (51 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	ND (49,2; ND)	36,7 (27,6; ND)
razmerje ogroženosti (HR)† (95 % IZ)	0,74 (0,53; 1,03)	
vrednost p§	0,0359	
objektivni delež odgovora		
ORR % (95 % IZ)	45 % (37,1; 53,3)	33 % (25,8; 41,1)
popolni odgovor	13 %	4 %
delni odgovor	32 %	29 %
trajanje odgovora		
mediana v mesecih (razpon)	ND (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% s trajanjem ≥ 24 mesecev¶	84 %	34 %

* Z dodatnim 12-mesečnim spremljanjem po vnaprej določeni končni analizi za PFS
† Na podlagi Coxovega regresijskega modela
‡ Vrednost p je nominalna
§ Ni statistično značilno po prilagoditvi glede multiplikativnosti
¶ Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene
ND = ni doseženo

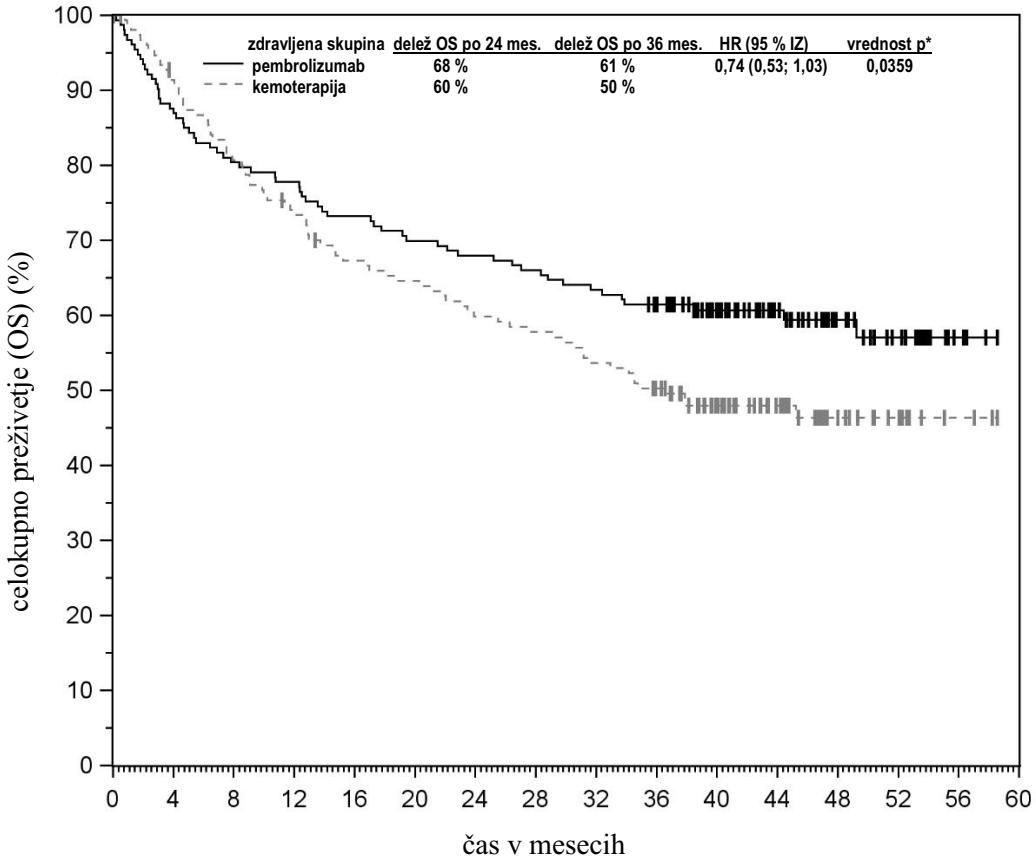
Slika 31: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-177 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju

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

Slika 32: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-177 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju

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

* Ni statistično značilno po prilagoditvi glede multiplikativnosti

KEYNOTE-164: odprta študija pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim MSI-H ali dMMR kolorektalnim rakom (CRC), ki so bili predhodno že zdravljeni

Učinkovitost pembrolizumaba so raziskali v študiji KEYNOTE-164, to je multicentrična, nerandomizirana, odprta študija II. faze z več skupinami, ki je vključevala bolnike z neoperabilnim ali metastatskim MSI-H ali dMMR CRC, ki je napredoval po predhodnem zdravljenju na podlagi fluoropirimidina v kombinaciji z irinotekanom in/ali oksaliplatinom.

Bolniki so prejemali pembrolizumab v odmerku 200 mg na 3 tedne do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali napredovanja bolezni. Klinično stabilni bolniki z začetnimi znaki napredovanja bolezni so lahko nadaljevali zdravljenje do potrditve napredovanja bolezni. Bolnike brez napredovanja bolezni so zdravili do 24 mesecev (do 35 ciklusov). Vrednotenje statusa tumorja so ocenjevali na 9 tednov.

Izhodiščne značilnosti 124 bolnikov, vključenih v študijo KEYNOTE-164, so bile: mediana starost 56 let (35 % starih 65 let ali več), 56 % moških, 68 % belcev, 27 % Azijcev, 41 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 59 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Dvanajst odstotkov bolnikov je imelo mutacije BRAF in 36 % mutacije RAS; mutacije BRAF niso bile določene pri 39 % bolnikov in mutacije RAS niso bile določene pri 34 % bolnikov. Sedemindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo bolezen v stadiju M1, 3 % pa bolezen v stadiju M0 (lokalno napredovala, neoperabilna bolezen). Šestinsedemdeset odstotkov bolnikov je prejelo 2 ali več predhodnih linij zdravljenja.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bil objektivni delež odgovora (ORR), ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1. Sekundarna merila izida učinkovitosti so vključevala trajanje odgovora, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS). Mediani čas spremljanja v mesecih je bil 37,3 (v razponu od 0,1 do 65,2). Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 39.

Preglednica 39: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-164

opazovani dogodek	**n = 124**
objektivni delež odgovora*	
ORR % (95 % IZ)	34 % (25,6; 42,9)
popolni odgovor	10 %
delni odgovor	24 %
trajanje odgovora*	
mediana v mesecih (razpon)	ND (4,4; 58,5+)
% s trajanjem ≥ 36 mesecev#	92 %

* Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni ali delni odgovor

\# Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene

\+ Označuje, da v času do zadnje ocene bolezni bolezen ni napredovala

ND = ni doseženo

Objektivne odgovore so opažali ne glede na stanje mutacije BRAF ali RAS.

Ne-kolorektalni raki

KEYNOTE-158: odprta študija pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim MSI-H ali dMMR rakom endometrija, želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, ki so bili predhodno že zdravljeni

Učinkovitost pembrolizumaba so raziskali pri 355 bolnikih z neoperabilnimi ali metastatskimi solidnimi MSI-H ali dMMR nekolorektalnimi tumorji, in sicer v multicentrični, nerandomizirani, odprti študiji II. faze (KEYNOTE-158), ki je vključevala bolnike z rakom endometrija, želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta. Status tumorja MSI so določili prospektivno z uporabo PCR, MMR pa z uporabo IHC.

Bolniki so prejemali pembrolizumab v odmerku 200 mg na 3 tedne do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali napredovanja bolezni. Klinično stabilni bolniki z začetnimi znaki napredovanja bolezni so lahko nadaljevali zdravljenje do potrditve napredovanja bolezni. Bolnike brez napredovanja bolezni so zdravili do 24 mesecev (do 35 ciklusov). Vrednotenje statusa tumorja so prvo leto ocenjevali na 9 tednov, nato pa na 12 tednov.

Izhodiščne značilnosti 83 bolnic z rakom endometrija so bile: mediana starost 64 let (v razponu od 42 do 86), 46 % starih 65 let ali več, 84 % belk, 6 % Azijk in 4 % črnk ter 46 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 54 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Osemindevetdeset odstotkov bolnic je imelo bolezen v stadiju M1, 2 % pa bolezen v stadiju M0. Sedeminštirideset odstotkov bolnic je prejelo 2 ali več predhodnih linij zdravljenja.

Izhodiščne značilnosti 51 bolnikov z rakom želodca so bile: mediana starost 67 let (v razponu od 41 do 89), 57 % starih 65 let ali več, 65 % moških, 63 % belcev, 28 % Azijcev ter 45 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 55 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Vsi bolniki so imeli bolezen v stadiju M1. Petinštirideset odstotkov bolnikov je prejelo 2 ali več predhodnih linij zdravljenja.

Izhodiščne značilnosti 27 bolnikov z rakom tankega črevesa so bile: mediana starost 58 let (v razponu od 21 do 77), 33 % starih 65 let ali več, 63 % moških, 81 % belcev, 11 % Azijcev ter 56 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 44 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Šestindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo bolezen v stadiju M1, 4 % pa bolezen v stadiju M0. Sedemintrideset odstotkov bolnikov je prejelo 2 ali več predhodnih linij zdravljenja. Vsi bolniki so imeli histološko adenokarcinom.

Izhodiščne značilnosti 22 bolnikov z rakom biliarnega trakta so bile: mediana starost 61 let (v razponu od 40 do 77), 41 % starih 65 let ali več, 73 % moških, 91 % belcev, 9 % Azijcev, 45 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 55 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici ter 82 % z boleznijo v stadiju M1 in 18 % z boleznijo v stadiju M0. Enainštirideset odstotkov bolnikov je prejelo 2 ali več predhodnih linij zdravljenja.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bil objektivni delež odgovora (ORR), ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1. Sekundarna merila izida učinkovitosti so vključevala trajanje odgovora, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS). Mediani čas spremljanja v mesecih je bil 21,9 (v razponu od 1,5 do 64,0) pri raku endometrija, 13,9 (v razponu od 1,1 do 66,9) pri raku želodca, 29,1 (4,2 do 67,7) pri raku tankega črevesa in 19,4 (v razponu od 1,1 do 60,8) pri raku biliarnega trakta. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 40.

Preglednica 40: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-158

opazovani dogodek	**endometrij n = 83**	**želodec n = 51**	**tanko črevo n = 27**	**biliarni trakt n = 22**
objektivni delež odgovora*				
ORR % (95 % IZ)	51 % (39,4; 61,8)	37 % (24,1; 51,9)	56 % (35,3; 74,5)	41 % (20,7; 63,6)
popolni odgovor	16 %	14 %	15 %	14 %
delni odgovor	35 %	24 %	41 %	27 %
trajanje odgovora*				
mediana v mesecih (razpon)	ND (2,9; 60,4+)	ND (6,2; 63,0+)	ND (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
% s trajanjem ≥ 12 mesecev#	85 %	90 %	93 %	89 %
% s trajanjem ≥ 36 mesecev#	60 %	81 %	73 %	42 %

* Na podlagi bolnikov z najboljšim objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni ali delni odgovor
\# Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene
\+ Označuje, da v času do zadnje ocene bolezni bolezen ni napredovala
ND = ni doseženo

Rak požiralnika
KEYNOTE-590: kontrolirana študija kombiniranega zdravljenja bolnikov z rakom požiralnika, ki predhodno še niso bili zdravljeni
Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo so raziskali v študiji KEYNOTE-590, to je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim ali metastatskim rakom požiralnika ali rakom gastroezofagealnega prehoda (tipa I po Siewertu). Za sodelovanje v študiji niso bili primerni bolniki z avtoimunsko boleznijo, zdravstvenim stanjem, ki bi zahtevalo imunosupresijsko zdravljenje ali bolniki z znanim HER2-pozitivnim adenokarcinomom gastroezofagealnega prehoda. Randomizacija je bila stratificirana po histologiji tumorja (ploščatocelični rak v primerjavi z adenokarcinomom), geografski regiji (Azija v primerjavi z regijo zunaj Azije) ter oceni zmogljivosti po ECOG lestvici (0 v primerjavi z 1).

Bolnike so randomizirali (v razmerju 1:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin:

- pembrolizumab 200 mg 1. dan vsakega tritedenskega ciklusa v kombinaciji s cisplatinom 80 mg/m^2 intravensko 1. dan vsakega tritedenskega ciklusa do šest ciklusov ter 5-FU 800 mg/m^2 intravensko na dan od 1. do 5. dne vsakega tritedenskega ciklusa ali po lokalnem standardu za dajanje 5-FU.
- placebo 1. dan vsakega tritedenskega ciklusa v kombinaciji s cisplatinom 80 mg/m^2 intravensko 1. dan vsakega tritedenskega ciklusa do šest ciklusov ter 5-FU 800 mg/m^2 intravensko na dan od 1. do 5. dne vsakega tritedenskega ciklusa ali po lokalnem standardu za dajanje 5-FU.

Zdravljenje s pembrolizumabom ali kemoterapijo se je nadaljevalo do nesprejemljivih toksičnih učinkov ali napredovanja bolezni oziroma največ 24 mesecev. Bolnikom, randomiziranim na pembrolizumab, je bilo dovoljeno nadaljevati zdravljenje tudi po prvem napredovanju bolezni na

podlagi meril RECIST v1.1, če so bili klinično stabilni do prvega radiografskega dokaza napredovanja bolezni, potrjenega vsaj 4 tedne pozneje s ponovnim slikanjem. Vrednotenje statusa tumorja so izvajali na vsakih 9 tednov.

Pri 749 bolnikih v študiji KEYNOTE-590 je 383 bolnikov (51 %) imelo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Izhodiščne značilnosti teh 383 bolnikov so bile: mediana starost 63 let (v razponu od 28 do 89), 41 % starih 65 let ali več, 82 % moških, 34 % belcev in 56 % Azijcev; 43 % bolnikov z oceno zmogljivosti 0 in 57 % bolnikov z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Triindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo bolezen v stadiju M1. Glede na tumorsko histologijo je imelo petinsedemdeset odstotkov bolnikov ploščatocelični rak in 25 % adenokarcinom.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) glede na oceno raziskovalca na podlagi meril RECIST 1.1 pri ploščatocelični histologiji, CPS ≥ 10 in pri vseh bolnikih. Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje OS in PFS pri vseh vnaprej določenih populacijah v študiji. Pri vseh bolnikih, randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo, je bil v primerjavi s kemoterapijo HR za celokupno preživetje 0,73 (95 % IZ: 0,62 - 0,86) in HR za preživetje brez napredovanja bolezni 0,65 (95 % IZ: 0,55 - 0,76). Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili ORR in trajanje odgovora glede na oceno raziskovalca na podlagi meril RECIST 1.1. Preglednica 41 povzema ključna merila učinkovitosti iz vnaprej določene analize pri bolnikih, ki so imeli tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10, iz študije KEYNOTE-590, izvedene pri medianem času spremljanja 13,5 meseca (v razponu od 0,5 do 32,7 meseca). Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) sta prikazani na slikah 33 in 34.

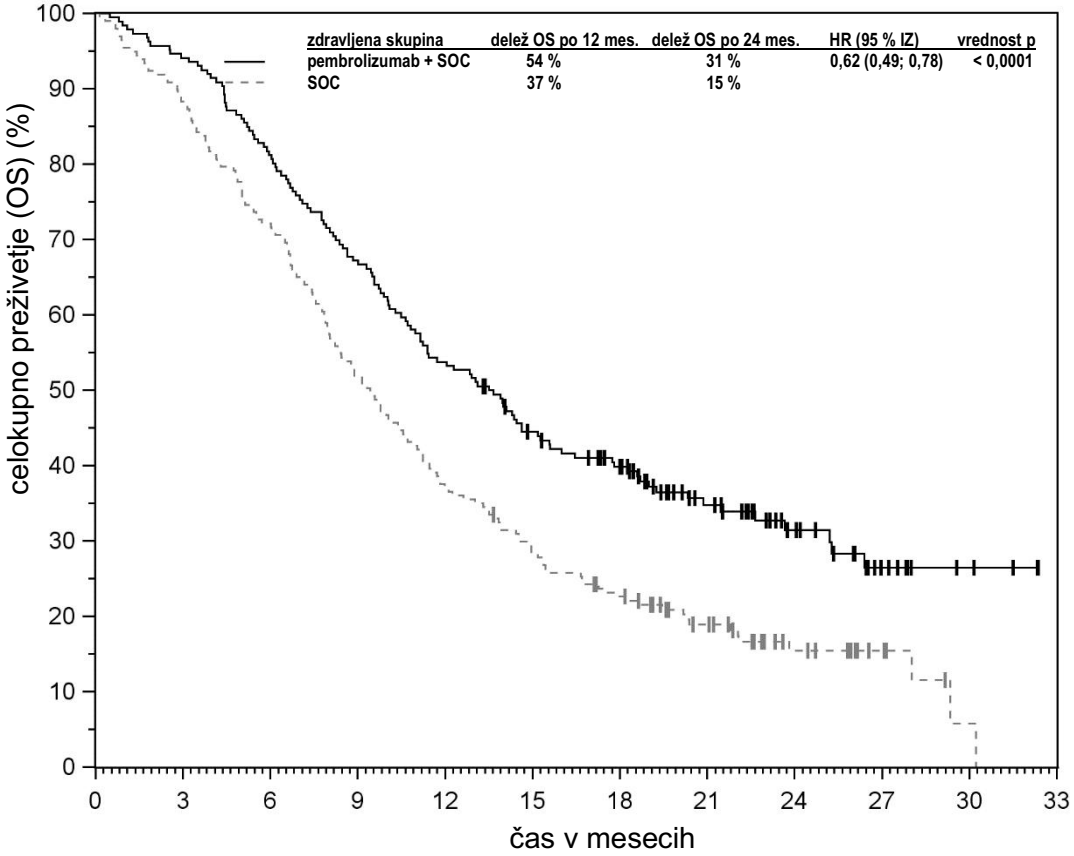
Preglednica 41: Rezultati učinkovitosti pembrolizumaba skupaj s kemoterapijo v študiji KEYNOTE-590 z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 10)

opazovani dogodek	pembrolizumab kemoterapija s cisplatinom 5-FU n = 186	standardno zdravljenje* n = 197
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	124 (66,7 %)	165 (83,8 %)
mediana v mesecih† (95 % IZ)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
razmerje ogroženosti (HR)‡ (95 % IZ)	0,62 (0,49; 0,78)	
vrednost p§	< 0,0001	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)¶		
število (%) bolnikov z dogodkom	140 (75,3 %)	174 (88,3 %)
mediana v mesecih† (95 % IZ)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
razmerje ogroženosti (HR)‡ (95 % IZ)	0,51 (0,41; 0,65)	
vrednost p§	< 0,0001	
objektivni delež odgovora¶		
ORR§ % (95 % IZ)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
popolni odgovor	5,9 %	2,5 %
delni odgovor	45,2 %	24,4 %
vrednost p#	< 0,0001	
trajanje odgovora¶,Þ		
mediana v mesecih (razpon)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% s trajanjem ≥ 6 mesecev†	80,2 %	47,7 %
% s trajanjem ≥ 12 mesecev†	43,7 %	23,2 %
% s trajanjem ≥ 18 mesecev†	33,4 %	10,4 %

* Cisplatin in 5-FU
† Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene
‡ Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti
§ Enostranska vrednost p na podlagi log-rank testa s stratifikacijo po geografski regiji (Azija ali preostali svet), histologiji tumorja (adenokarcinom ali ploščatocelični karcinom) in oceni zmogljivosti po ECOG (0 ali 1)
¶ Ocena raziskovalca na podlagi meril RECIST 1.1
\# Enostranska vrednost p za testiranje. H0: razlika v % = 0 proti H1: razlika v % > 0
Þ Najboljši objektivni odgovor kot potrjen popolni odgovor ali delni odgovor

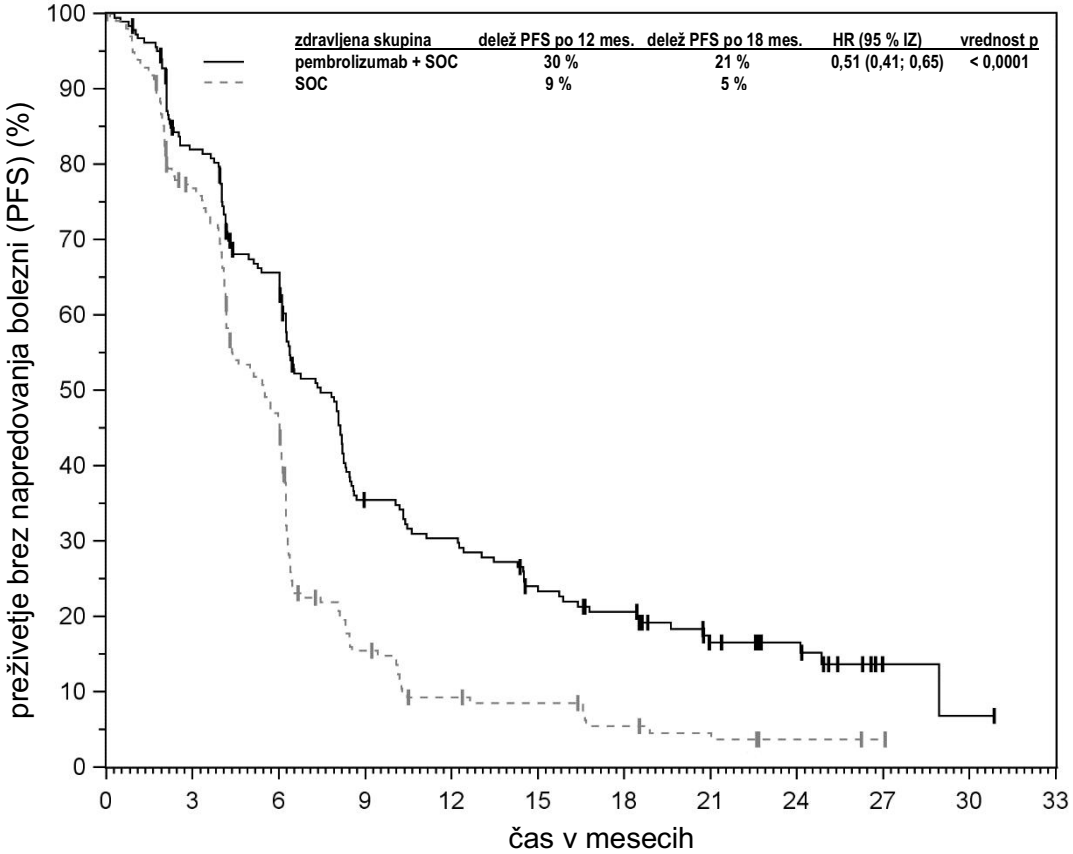
V študijo KEYNOTE-590 je bilo vključenih skupno 32 bolnikov, starih ≥ 75 let, ki so imeli PD-L1 CPS ≥ 10 (18 v skupini s kombinacijo s pembrolizumabom in 14 v kontrolni skupini). Podatkov o učinkovitosti pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo je v tej populaciji bolnikov premalo.

Slika 33: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-590 z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 10)



število izpostavljenih tveganju												
pembrolizumab + SOC	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
SOC	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

Slika 34: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-590 z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 10)



število izpostavljenih tveganju												
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

Trojno negativen rak dojk
Študija KEYNOTE-522: kontrolirana študija neoadjuvantnega in adjuvantnega zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojk, vnetnim trojno negativnim rakom dojk ali trojno negativnim rakom dojk v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni
Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, ter v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, so raziskali v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji KEYNOTE-522. Če je bilo indicirano, so bolniki prejeli adjuvantno radioterapijo pred ali sočasno z adjuvantnim pembrolizumabom ali placebom. Ključni vključitveni kriteriji za to študijo so bili lokalno napredovali, vnetni ali TNBC v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (velikost tumorja > 1 cm vendar ≤ 2 cm v premeru s prizadetimi bezgavkami ali velikost tumorja > 2 cm v premeru ne glede na prizadetost bezgavk), ne glede na tumorsko izraženost PD-L1. Za sodelovanje v študiji niso bili primerni bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih pred tem zdravljenjem zahtevala sistemsko terapijo, ali z boleznijo, ki je zahtevala imunosupresijo. Randomizacija je bila stratificirana glede na nodalni status (pozitiven ali negativen), velikost tumorja (T1/T2 ali T3/T4) ter izbiro karboplatina (odmerjanje na 3 tedne ali na vsak teden). Bolnike so randomizirali (v razmerju 2:1) v skupini, ki sta prejemali ali pembrolizumab ali placebo z intravensko infuzijo:

- štirje ciklusi neoadjuvantnega pembrolizumaba v odmerku 200 mg na 3 tedne ali placeba 1. dan ciklusov 1-4 po shemi zdravljenja v kombinaciji:
  - s karboplatinom
    - AUC 5 mg/ml/min na 3 tedne 1. dan ciklusov 1-4 po shemi zdravljenja **ali** AUC 1,5 mg/ml/min vsak teden 1., 8. in 15. dan ciklusov 1-4 po shemi zdravljenja **in**
  - paklitakselom 80 mg/m^2 vsak teden 1., 8. in 15. dan ciklusov 1-4 po shemi zdravljenja
- čemur so sledili štirje dodatni ciklusi neoadjuvantnega pembrolizumaba v odmerku 200 mg na 3 tedne ali placeba 1. dan ciklusov 5-8 po shemi zdravljenja v kombinaciji:
  - z doksorubicinom 60 mg/m^2 **ali** epirubicinom 90 mg/m^2 na 3 tedne 1. dan ciklusov 5-8 po shemi zdravljenja **in**
  - ciklofosfamidom 600 mg/m^2 na 3 tedne 1. dan ciklusov 5-8 po shemi zdravljenja
- Po operativnem posegu so prejeli 9 ciklusov adjuvantnega pembrolizumaba v odmerku 200 mg na 3 tedne ali placebo.

Zdravljenje s pembrolizumabom ali placebom se je nadaljevalo do zaključka zdravljenja (17 ciklusov), napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ponovitve bolezni v adjuvantni fazi ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Skupno so randomizirali 1174 bolnikov. Značilnosti študijske populacije so bile: mediana starost 49 let (v razponu od 22 do 80), 11 % starih 65 let ali več, 99,9 % žensk, 64 % belcev, 20 % Azijcev, 5 % črncev in 2 % Ameriških Indijancev ali prvotnih prebivalcev Aljaske; ocena zmogljivosti po ECOG 0 (87 %) ali 1 (13 %); 56 % pred menopavzo in 44 % po menopavzi; 7 % s primarnim tumorjem 1 (T1), 68 % s T2, 19 % s T3 in 7 % s T4; 49 % s prizadetostjo bezgavk 0 (N0), 40 % z N1, 11 % z N2 ter 0,2 % z N3; 1,4 % bolnikov je imelo vnetni rak dojke; 75 % bolnikov je celokupno imelo stadij II in 25 % stadij III.

Dvojni primarni merili izida učinkovitosti sta bila delež popolnega patološkega odgovora (pCR) in preživetje brez dogodka (EFS). pCR je bil opredeljen kot odsotnost invazivnega raka v dojki in bezgavkah (ypT0/Tis ypN0) in je bil ocenjen s strani lokalnega patologa, ki ni bil seznanjen ali bolnik prejema zdravilo ali placebo v času definitivnega kirurškega posega. EFS je bil opredeljen kot čas od randomizacije do prvega pojava katerega koli od naslednjih dogodkov: napredovanje bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, lokalna ali oddaljena ponovitev bolezni, druga primarna malignost ali smrt zaradi katerega koli vzroka. Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje razlike deležev pCR pri vnaprej določeni primarni analizi (n = 602), deleži pCR so bili 64,8 % (95 % IZ: 59,9 %; 69,5 %) v skupini s pembrolizumabom in 51,2 % (95 % IZ: 44,1 %; 58,3 %) v skupini s placebom, z razliko v zdravljenju 13,6 % (95 % IZ: 5,4 %; 21,8 %; vrednost p 0,00055).

Študija je pri vnaprej določeni analizi pokazala tudi statistično značilno izboljšanje EFS. Sekundarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS). V času analize EFS, rezultati za OS še niso bili končni (45 % vseh potrebnih dogodkov za končno analizo). V vnaprej določeni vmesni analizi je bil mediani čas spremljanja za vse bolnike 37,8 meseca (v razponu od 2,7 do 48 mesecev). Preglednica 42 povzema ključna merila učinkovitosti iz vnaprej določenih analiz. Kaplan-Meierjevi krivulji za EFS in OS sta prikazani na slikah 35 in 36.

Preglednica 42: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-522

opazovani dogodek	**pembrolizumab s kemoterapijo/pembrolizumab**	**placebo s kemoterapijo/placebo**
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	**n = 669**	**n = 333**
število bolnikov s pCR	428	182
razmerje pCR (%) (95 % IZ)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
ocena razlike v zdravljenju (%) (95 % IZ)†	9,2 (2,8; 15,6)	
vrednost p‡	0,00221	
preživetje brez dogodka (EFS)§	**n = 784**	**n = 390**
število (%) bolnikov z dogodkom	123 (15,7 %)	93 (23,8 %)
24-mesečni delež EFS (95 % IZ)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
razmerje ogroženosti (95 % IZ)¶	0,63 (0,48; 0,82)	
vrednost p#	0,00031	
celokupno preživetje (OS)Þ		
število (%) bolnikov z dogodkom	80 (10,2 %)	55 (14,1 %)
24-mesečni delež OS (95 % IZ)	92,3 (90,2; 94,0)	91,0 (87,7; 93,5)
razmerje ogroženosti (95 % IZ)¶	0,72 (0,51; 1,02)	

* Na podlagi vnaprej določene končne analize pCR (primerjano z ravnijo značilnosti 0,0028)

† Na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificirane glede na nodalni status, velikost tumorja in izbiro karboplatina

‡ Enostranska vrednost p za testiranje. H0: razlika v % = 0 v primerjavi s H1: razlika v % > 0

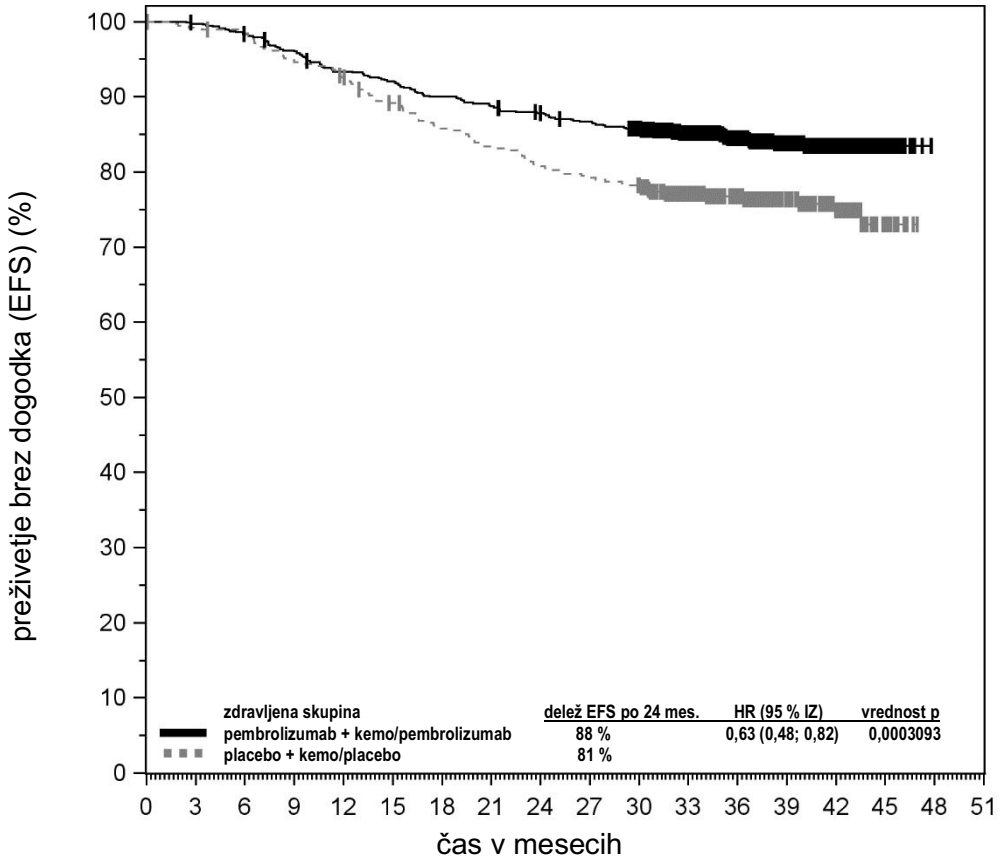
§ Na podlagi vnaprej določene vmesne analize EFS (primerjano z ravnijo značilnosti 0,0052)

¶ Na podlagi regresijskega Coxovega modela z metodo Efron sočasnosti z zdravljenjem kot sospremenljivko, stratificirano glede na nodalni status, velikost tumorja in izbiro karboplatina

\# Enostranska vrednost p na podlagi log-rank testa, stratificiranega glede na nodalni status, velikost tumorja in izbiro karboplatina

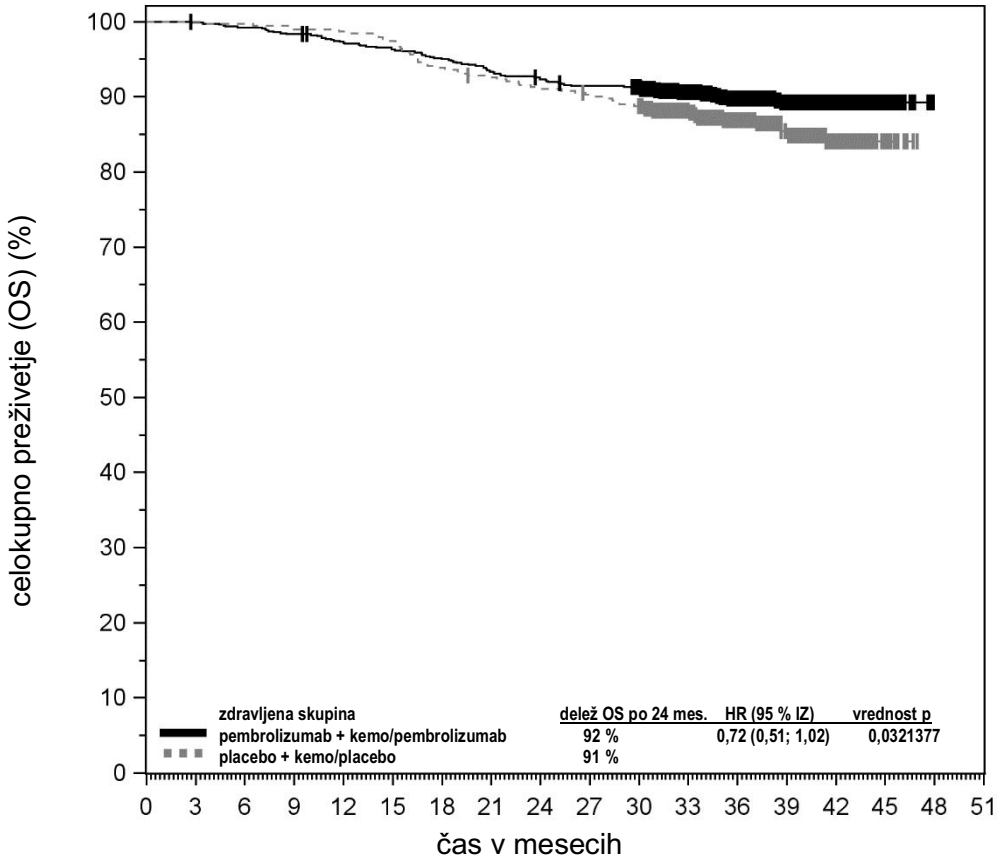
Þ Rezultati OS pri vmesni analizi niso dosegli vnaprej določene meje statistične značilnosti za učinkovitost 0,00085861

Slika 35: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez dogodka glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-522 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



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

Slika 36: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-522 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju

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

Študija KEYNOTE-355: kontrolirana študija kombiniranega zdravljenja bolnikov s TNBC, ki predhodno niso bili zdravljeni zaradi metastatske bolezni

Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s paklitakselom, nab-paklitakselom ali gemcatibinom in karboplatinom so raziskali v študiji KEYNOTE-355, to je randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, s placebom nadzorovana študija. Ključno merilo za vključitev je bila lokalna ponovitev neoperabilnega ali metastatskega TNBC, ne glede na tumorsko izraženost PD-L1, ki predhodno v obdobju napredovale bolezni ni bil zdravljen s kemoterapijo. Za sodelovanje v študiji niso bili primerni bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih pred tem zdravljenjem zahtevala sistemsko terapijo, ali z boleznijo, ki je zahtevala imunosupresijo. Randomizacija je bila stratificirana glede na kemoterapijo (paklitaksel ali nab-paklitaksel v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom), tumorsko izraženost PD-L1 (CPS ≥ 1 v primerjavi s CPS < 1) in predhodno zdravljenje s kemoterapijo iz iste skupine v okviru neoadjuvantnega zdravljenja (da ali ne). Bolnike so randomizirali (v razmerju 2:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin z intravenskim infundiranjem zdravil:

- 200 mg pembrolizumaba 1. dan na vsake 3 tedne v kombinaciji s 100 mg/m^2 nab-paklitaksela 1., 8. in 15. dan na vsakih 28 dni ali 90 mg/m^2 paklitaksela 1., 8. in 15. dan na vsakih 28 dni ali 1000 mg/m^2 gemcitabina in karboplatinom z AUC 2 mg/ml/min 1. in 8. dan na vsakih 21 dni.
- Placebo 1. dan na vsake 3 tedne v kombinaciji s 100 mg/m^2 nab-paklitaksela 1., 8. in 15. dan na vsakih 28 dni ali 90 mg/m^2 paklitaksela 1., 8. in 15. dan na vsakih 28 dni ali 1000 mg/m^2 gemcitabina in karboplatinom z AUC 2 mg/ml/min 1. in 8. dan na vsakih 21 dni.

Zdravljenje s pembrolizumabom ali placebom, obeh v kombinaciji s kemoterapijo, se je nadaljevalo do napredovanja bolezni glede na oceno raziskovalca na podlagi meril RECIST 1.1, nesprejemljive toksičnosti ali največ 24 mesecev. Kemoterapija se je lahko nadaljevala skladno s standardnim zdravljenjem. Uporaba pembrolizumaba je bila dovoljena tudi po napredovanju bolezni na podlagi meril RECIST, če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec presodil, da je zdravljenje klinično koristno. Stanje tumorja so ocenili 8., 16. in 24. teden, nato na 9 tednov prvo leto, nadalje pa na 12 tednov.

Med 847 bolniki, randomiziranimi v študiji KEYNOTE-355, jih je 636 (75 %) imelo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 in 323 (38 %) tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10, na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Izhodiščne značilnosti 323 bolnikov s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 so bile: mediana starost 53 let (v razponu od 22 do 83 let); 20 % starih 65 let ali več, 100 % žensk, 69 % belk, 20 % Azijk in 5 % črnk, ocena zmogljivosti po ECOG 0 (61 %) ali 1 (39 %), 67 % po menopavzi, 3 % z anamnezo metastaz v možganih in 20 % z intervalom brez bolezni < 12 mesecev.

Dvojni primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1, in celokupno preživetje (OS). Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili objektivni delež odgovora (ORR) in trajanje odgovora, ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1. Vnaprej določena vmesna analiza v študiji je pokazala statistično značilno izboljšanje PFS (HR 0,65; 95 % IZ 0,49; 0,86; vrednost p 0,0012), končna analiza pa OS pri bolnicah s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10, randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s placebom v kombinaciji s kemoterapijo. Preglednica 43 povzema ključna merila učinkovitosti, sliki 37 in 38 pa prikazujeta Kaplan-Meierjeve krivulje PFS in OS na podlagi končne analize z medianim časom spremljanja 20,2 meseca (v razponu od 0,3 do 53,1 meseca) pri bolnicah, ki imajo tumor z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10.

Preglednica 43: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-355 pri bolnikih s CPS ≥ 10

opazovani dogodek	pembrolizumab s kemoterapijo* n = 220	placebo s kemoterapijo* n = 103
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)†		
število (%) bolnikov z dogodkom	144 (65 %)	81 (79 %)
razmerje ogroženosti‡ (95 % IZ)	0,66 (0,50; 0,88)	
vrednost p§	0,0018	
mediana v mesecih (95 % IZ)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	155 (70 %)	84 (82 %)
razmerje ogroženosti‡ (95 % IZ)	0,73 (0,55; 0,95)	
vrednost p¶	0,0093	
mediana v mesecih (95 % IZ)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
objektivni delež odgovora†		
ORR % (95 % IZ)	53 % (46, 59)	41 % (31, 51)
popolni odgovor	17 %	14 %
delni odgovor	35 %	27 %
trajanje odgovora†		
mediana v mesecih (razpon)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% s trajanjem ≥ 6 mesecev#	82 %	60 %
% s trajanjem ≥ 12 mesecev#	56 %	38 %

* Kemoterapija, paklitaksel, nab-paklitaksel ali gemcitabin in karboplatin

† Ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1

‡ Na podlagi regresijskega Coxovega modela z metodo Efron sočasnosti z zdravljenjem kot sospremenljivko, stratificirano s kemoterapijo v študiji (taksan v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom) in predhodnim zdravljenjem s kemoterapijo iz iste skupine pri neoadjuvantnem zdravljenju (da ali ne).

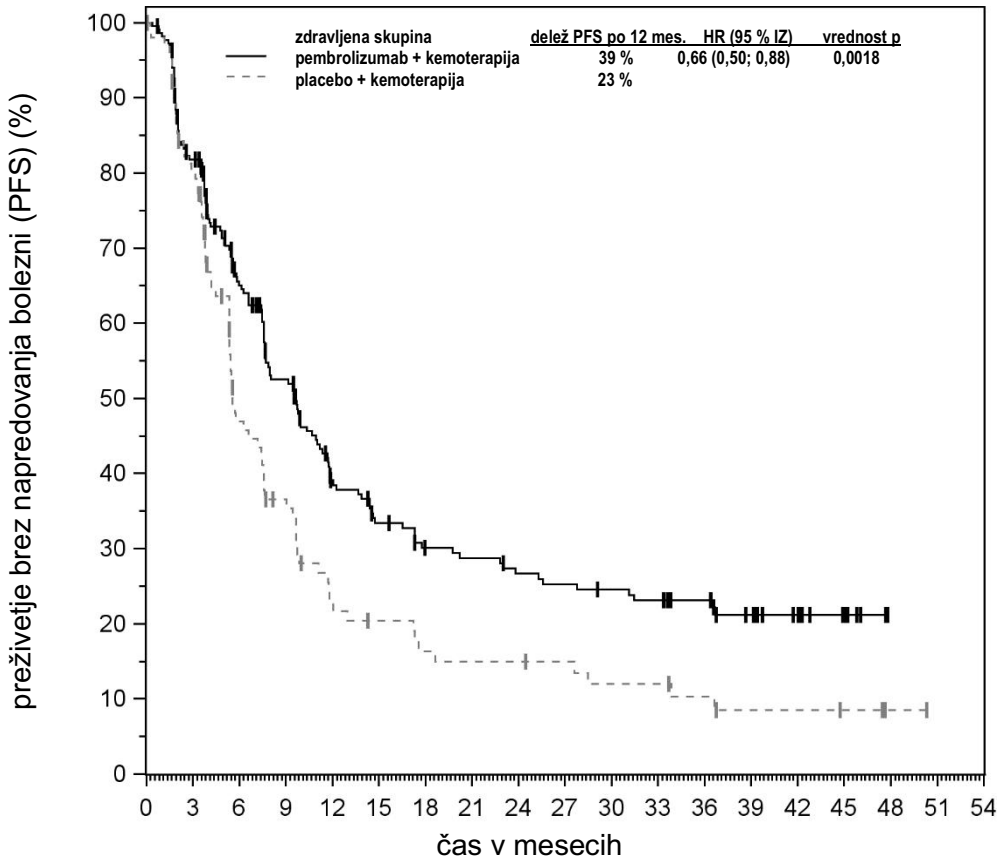
§ Nominalna vrednost p na podlagi log-rank testa, stratificiranega s kemoterapijo v študiji (taksan v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom) in predhodnim zdravljenjem s kemoterapijo iz iste skupine pri neoadjuvantnem zdravljenju (da ali ne). V vnaprej določeni vmesni analizi PFS (mediani čas spremljanja 19,2 meseca), je bila statistično značilna superiornost za PFS dosežena s primerjavo pembrolizumaba/kemoterapije in placeba/kemoterapije vrednost p 0,0012.

¶ Enostranska vrednost p na podlagi log-rank testa, stratificiranega s kemoterapijo v študiji (taksan v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom) in predhodnim zdravljenjem s kemoterapijo iz iste skupine pri neoadjuvantnem zdravljenju (da ali ne). Rezultati za OS so dosegli vnaprej določeno mejo statistične značilnosti 0,0113.

\# Po Kaplan-Meierjevi ("product-limit") metodi za cenzurirane podatke.

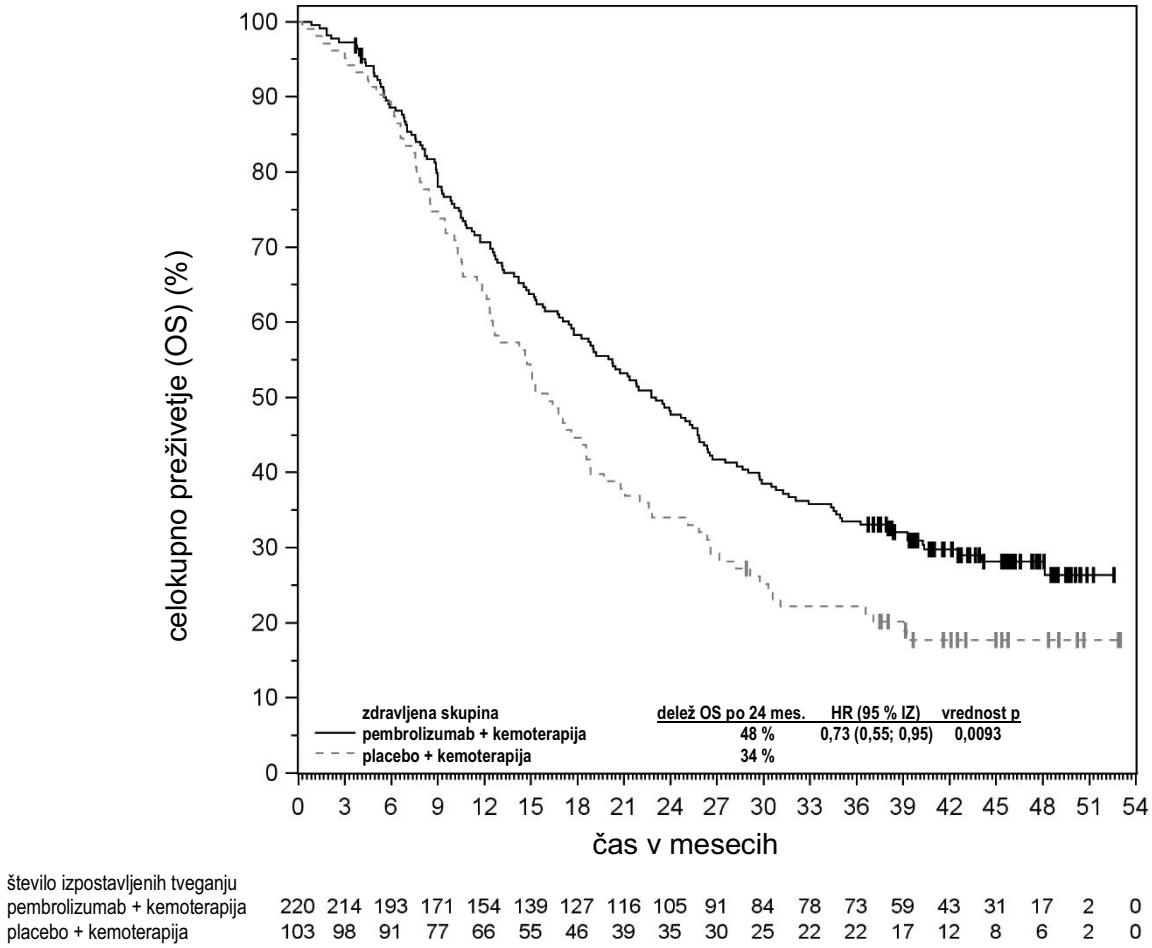
\+ Označuje, da do trenutka zadnje ocene bolezni ni progresivne bolezni.

Slika 37: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-355 z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 10)



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

Slika 38: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-355 z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 10)



Rak endometrija

KEYNOTE-775: kontrolirana študija kombiniranega zdravljenja bolnic z napredovalim rakom endometrija, predhodno zdravljenih s sistemsko kemoterapijo

Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom so raziskali v študiji KEYNOTE-775, to je randomizirana, multicentrična, odprta, z učinkovino nadzorovana študija pri bolnicah z napredovalim rakom endometrija, ki so predhodno prejele vsaj eno shemo kemoterapije na osnovi platine, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, vključno z neoadjuvantnim in adjuvantnim zdravljenjem. Udeleženke so lahko skupno prejele največ 2 zdravljenji, ki sta vključevali platino, če je bilo eno od njiju uporabljeno v okviru neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja. V študijo niso bile vključene bolnice s sarkomom endometrija, karcinosarkomom, obstoječo fistulo ≥ 3. stopnje, neurejenim krvnim tlakom (> 150/90 mmHg), pomembno srčno-žilno okvaro ali dogodkom v preteklih 12 mesecih, ali bolnice, ki so imele aktivno avtoimunsko bolezen ali zdravstveno stanje, ki je zahtevalo imunosupresijsko zdravljenje. Randomizacija je bila stratificirana glede na status MMR (dMMR ali pMMR [mismatch repair proficient]) z uporabo validiranega testa IHC. Stratum pMMR je bil dodatno stratificiran glede na oceno zmogljivosti po ECOG lestvici, geografsko področje in anamnezo obsevanja v medeničnem predelu. Bolnice so randomizirali (v razmerju 1:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin:

- pembrolizumab v odmerku 200 mg intravensko na 3 tedne v kombinaciji z lenvatinibom v odmerku 20 mg peroralno enkrat na dan.
- zdravljenje po raziskovalčevi izbiri, ki je obsegalo ali doksorubicin 60 mg/m^2 na 3 tedne ali paklitaksel 80 mg/m^2 vsak teden, 3 tedne na terapiji/1 teden brez.

Zdravljenje s pembrolizumabom in lenvatinibom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni na podlagi meril RECIST 1.1 in potrjeno z BICR, do nesprejemljivih toksičnih učinkov ali za pembrolizumab do največ 24 mesecev. Uporaba zdravljenja iz študije je bila dovoljena tudi po napredovanju bolezni, kot to opredeljujejo smernice RECIST, če je lečeči raziskovalec ocenil, da zdravljenje bolnici klinično koristi, in je bolnica zdravljenje prenašala. Skupno 121/411 (29 %) bolnic, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom in lenvatinibom, je po napredovanju bolezni, kot to opredeljujejo smernice RECIST, nadaljevalo z zdravljenjem iz študije. Mediani čas zdravljenja po napredovanju bolezni je znašal 2,8 meseca. Vrednotenje statusa tumorja so izvajali na 8 tednov.

Vključenih je bilo skupno 827 bolnic, ki so bile randomizirane na pembrolizumab v kombinaciji z lenvatinibom (n = 411) ali po raziskovalčevi izbiri na doksorubicin (n = 306) ali paklitaksel (n = 110). Izhodiščne značilnosti teh bolnic so bile: mediana starost 65 let (v razponu od 30 do 86 let), 50 % starih 65 let ali več; 61 % belk, 21 % Azijk in 4 % črnk; ocena zmogljivosti po ECOG lestvici 0 (59 %) ali 1 (41 %), 84 % s statusom tumorja pMMR in 16 % s statusom tumorja dMMR. Histološki podtipi so bili endometrioidni karcinom (60 %), serozni (26 %), svetlocelični (6 %), mešani (5 %) in drugi (3 %). Vseh 827 bolnic je predhodno zaradi raka endometrija prejemalo sistemsko zdravljenje: 69 % jih je imelo eno, 28 % dve, 3 % pa tri ali več predhodnih sistemskih zdravljenj. 37 % bolnic je prejelo le predhodno neoadjuvantno ali adjuvantno zdravljenje.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1). Sekundarno merilo izida učinkovitosti je vključevalo objektivni delež odgovora (ORR), ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1. Študija je v vnaprej določeni vmesni analizi z medianim časom spremljanja 11,4 meseca (v razponu od 0,3 do 26,9 meseca) pokazala statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (OS) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS). Vnaprej določeno končno analizo celokupnega preživetja (OS) s približno 16-mesečnim dodatnim obdobjem spremljanja od vmesne analize (celokupni mediani čas spremljanja 14,7 meseca [v razponu od 0,3 do 43,0 meseca]) so izvedli brez prilagoditve glede multiplikativnosti. Rezultati učinkovitosti po podskupinah MMR so bili skladni s splošnimi rezultati študije. Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), objektivnega deleža odgovora (ORR) in trajanja odgovora iz vmesne analize ter rezultati celokupnega preživetja (OS) iz končne analize so povzeti v preglednici 44. Kaplan-Meierjevi krivulji končne analize celokupnega preživetja (OS) in vmesne analize preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) pa sta prikazani na slikah 39 in 40.

Preglednica 44: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-775

opazovani dogodek	pembrolizumab 200 mg na 3 tedne lenvatinib n = 411	kemoterapija* n = 416
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnic z dogodkom	276 (67 %)	329 (79 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
stopnja ogroženosti† (95 % IZ)	0,65 (0,55; 0,77)	
vrednost pÞ	< 0,0001	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)ß		
število (%) bolnic z dogodkom	281 (68 %)	286 (69 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
stopnja ogroženosti† (95 % IZ)	0,56 (0,47; 0,66)	
vrednost p‡	< 0,0001	
objektivni delež odgovoraß		
ORR§ % (95 % IZ)	32 % (27, 37)	15 % (11, 18)
popolni odgovor	7 %	3 %
delni odgovor	25 %	12 %
vrednost p¶	< 0,0001	
trajanje odgovoraß		
mediana v mesecih# (razpon)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doksorubicin ali paklitaksel

† Na podlagi stratificiranega Coxovega regresijskega modela

Þ Enosmerna nominalna vrednost p za končno analizo na podlagi stratificiranega log-rank testa. V vnaprej določeni vmesni analizi OS z medianim časom spremljanja 11,4 meseca (v razponu od 0,3 do 26,9 meseca), je bila statistično značilna superiornost za OS dosežena s primerjavo kombinacije pembrolizumaba z lenvatinibom ter kemoterapijo (HR: 0,62 [95 % IZ: 0,51; 0,75] vrednost p < 0,0001)

ß V vnaprej določeni vmesni analizi

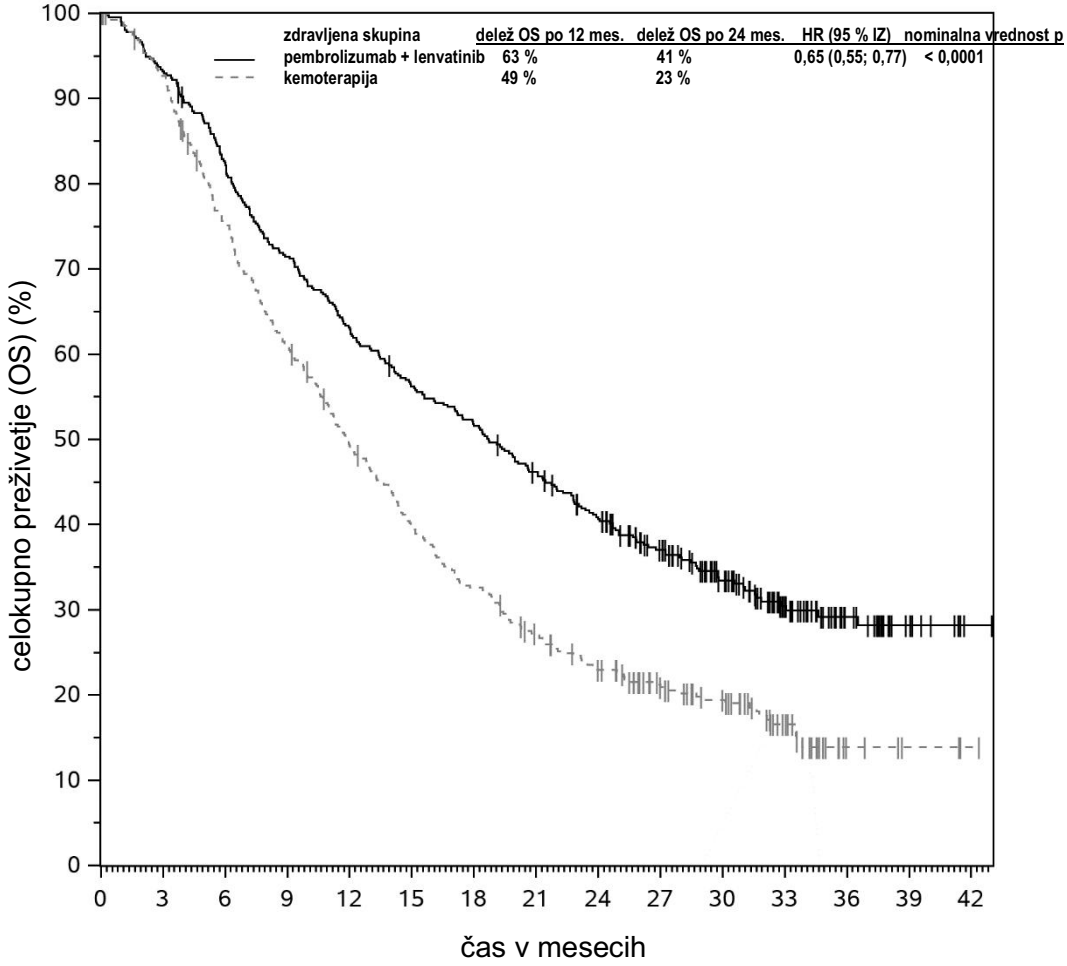
‡ Enosmerna vrednost p na podlagi stratificiranega log-rank testa

§ Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni odgovor ali delni odgovor

¶ Na podlagi metode Miettinena in Nurminena, stratificirano glede na status MMR, oceno zmogljivosti po ECOG, geografsko področje in anamnezo obsevanja v medeničnem predelu

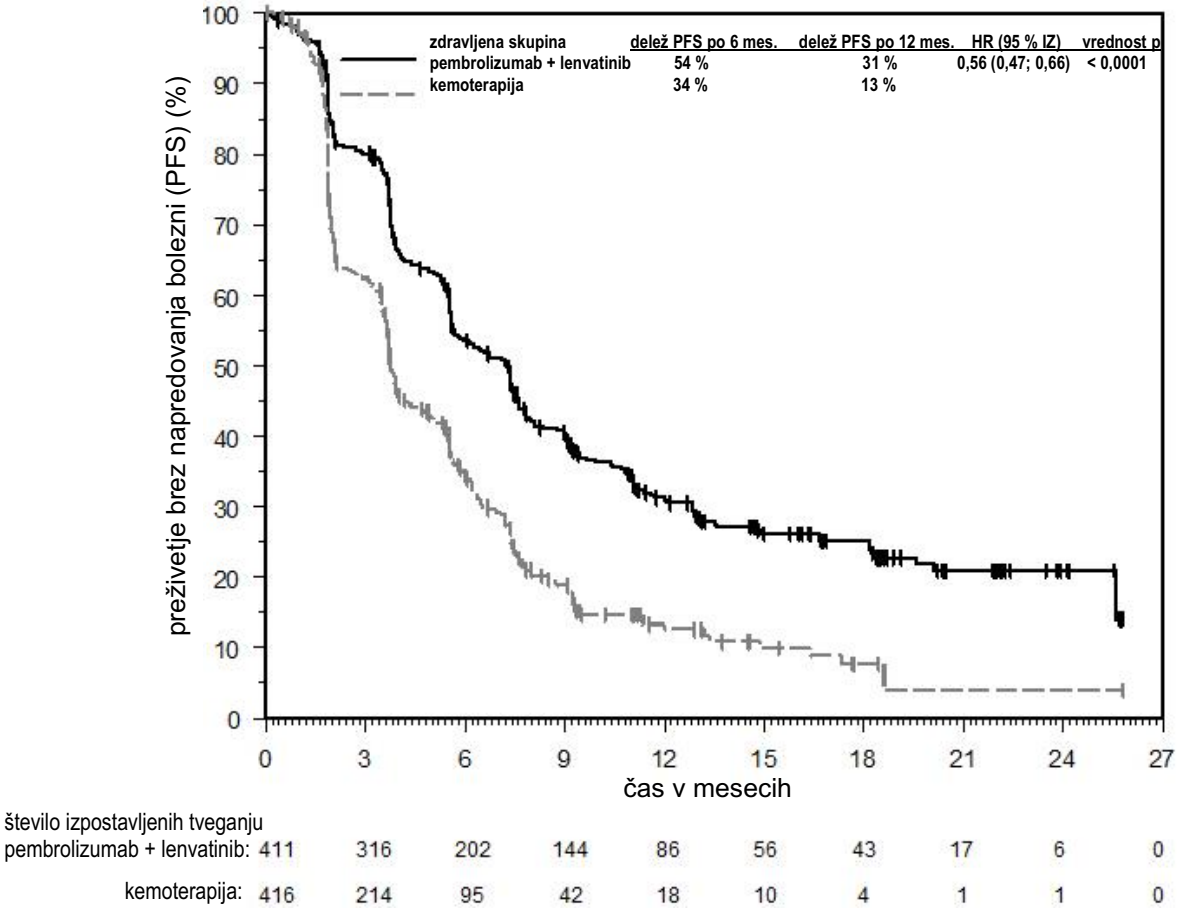
\# Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene

Slika 39: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-775 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



število izpostavljenih tveganju															
pembrolizumab + lenvatinib	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
kemoterapija	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

Slika 40: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-775 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



Rak maternično vratu

KEYNOTE-826: nadzorovana študija kombiniranega zdravljenja pri bolnicah s persistentnim, ponovljenim ali metastatskim rakom maternično vratu

Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s paklitakselom in cisplatinom ali paklitakselom in karboplatinom, z bevacizumabom ali brez njega, so raziskali v študiji KEYNOTE-826, to je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, v katero je bilo vključenih 617 bolnic s persistentnim, ponovljenim ali v prvi liniji metastatskim rakom materničnega vratu, ki niso bile zdravljene s kemoterapijo, razen v primeru sočasne uporabe kot radiosenzibilizacijsko sredstvo. Bolnice so bile vključene ne glede na stanje izraženosti PD-L1 tumorja. Bolnice z avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih zdravljenja zahtevala sistemsko zdravljenje, in bolnice z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijsko zdravljenje, niso bile primerne za vključitev v študijo. Randomizacija je bila stratificirana glede na stanje metastaz ob začetni diagnozi, raziskovalčevi odločitvi za uporabo bevacizumaba in stanje PD-L1 (CPS < 1 ali CPS 1 do < 10 ali CPS ≥ 10). Bolnice so randomizirali (v razmerju 1:1) v eno od dveh terapevtskih skupin:

- Terapevtska skupina 1: pembrolizumab v odmerku 200 mg in kemoterapija, z bevacizumabom ali brez njega
- Terapevtska skupina 2: placebo in kemoterapija, z bevacizumabom ali brez njega

Raziskovalec je pred randomizacijo izbral eno od naslednjih štirih shem zdravljenja:

1. paklitaksel 175 mg/m^2 + cisplatin 50 mg/m^2
2. paklitaksel 175 mg/m^2 + cisplatin 50 mg/m^2 + bevacizumab 15 mg/kg
3. paklitaksel 175 mg/m^2 + karboplatin AUC 5 mg/ml/min
4. paklitaksel 175 mg/m^2 + karboplatin AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Vsa zdravila v študiji so bila uporabljena v obliki intravenske infuzije. Vse oblike zdravljenja iz študije so bile aplicirane 1. dan vsakega 3-tedenskega ciklusa zdravljenja. Cisplatin so lahko uporabili 2. dan vsakega 3-tedenskega ciklusa zdravljenja. Glede možnosti uporabe bevacizumaba se je odločil raziskovalec še pred randomizacijo. Zdravljenje s pembrolizumabom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni na podlagi meril RECIST v1.1, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev. Uporaba pembrolizumaba je bila dovoljena tudi po napredovanju bolezni, kot to opredeljujejo smernice RECIST, če je bila bolnica klinično stabilna in ji je zdravljenje po presoji raziskovalca klinično koristilo. Vrednotenje statusa tumorja so ocenili v 9. tednu, nato na 9 tednov prvo leto in potem na 12 tednov.

Med 617 vključenimi bolnicami je imelo 548 bolnic (89 %) tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1, na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Med temi 548 vključenimi bolnicami s tumorji z izraženim PD-L1 je bilo 273 bolnic randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, 275 bolnic pa je bilo randomiziranih na placebo v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega. Izhodiščne značilnosti teh 548 bolnic so bile: mediana starost 51 let (v razponu od 22 do 82), 16 % starih 65 let ali več, 59 % belk, 18 % Azijk in 1 % črnk; 37 % Latinoameričank; 56 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 43 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici, 63 % bolnic je v študiji za zdravljenje prejemalo bevacizumab, 21 % bolnic je imelo adenokarcinomsko in 5 % adenoskvamozno histologijo; med bolnicami s persistentno ali ponovljeno boleznijo (z oddaljenimi metastazami ali brez njih), jih je 39 % predhodno prejelo le kemoradioterapijo, 17 % pa kemoradioterapijo in operacijo.

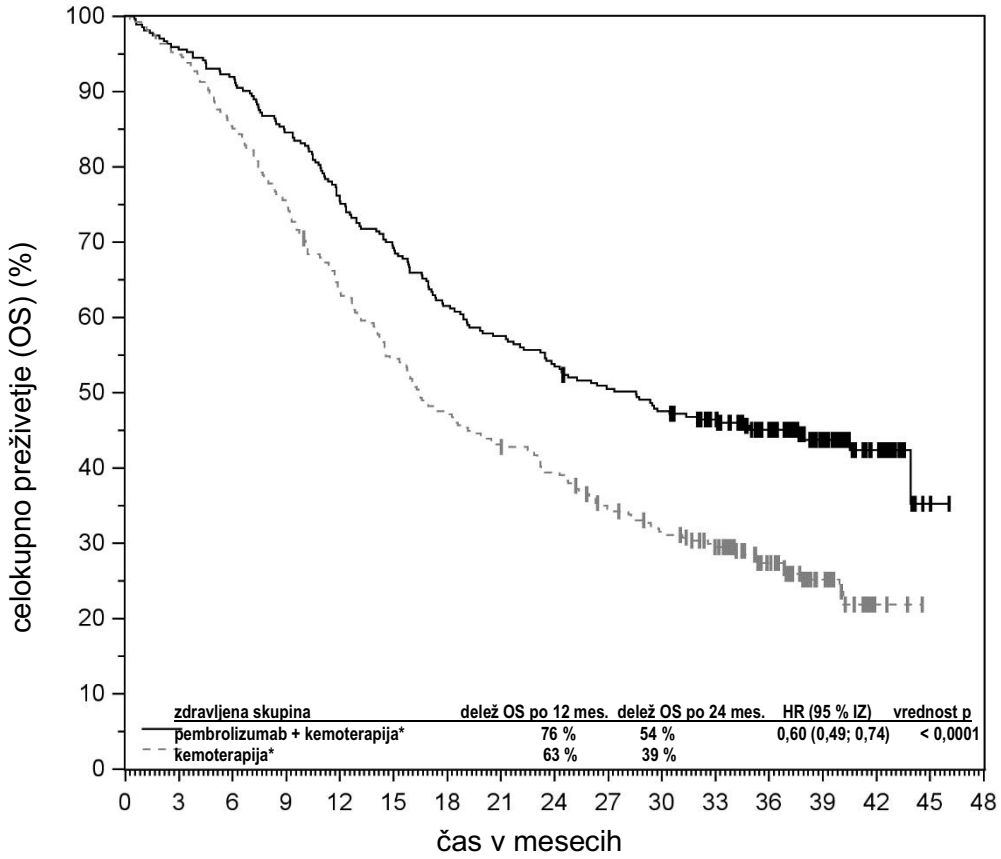
Primarni merili izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), glede na oceno raziskovalca na podlagi meril RECIST v1.1. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili objektivni delež odgovora (ORR) in trajanje odgovora, glede na oceno raziskovalca na podlagi meril RECIST v1.1. V vnaprej določeni vmesni analizi je študija pokazala statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (OS) (HR 0,64; 95 % IZ 0,50; 0,81; vrednost p = 0,0001) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) (HR 0,62; 95 % IZ 0,50; 0,77; vrednost p < 0,0001) pri bolnicah, ki so imele tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1, randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, v primerjavi s placebom v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega. Študija je prav tako pokazala statistično značilni izboljšanji celokupnega preživetja (OS) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) pri celokupni populaciji. Preglednica 45 povzema ključna merila učinkovitosti iz študije KEYNOTE-826 pri bolnicah, ki so imele tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1, in sicer v končni analizi z medianim časom spremljanja 21,3 meseca. Kaplan-Meierjevi krivulji za celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) na podlagi končne analize sta prikazani na slikah 41 in 42.

Preglednica 45: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-826 pri bolnicah z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)

opazovani dogodek	pembrolizumab 200 mg na 3 tedne in kemoterapija*, z bevacizumabom ali brez njega n = 273	placebo in kemoterapija*, z bevacizumabom ali brez njega n = 275
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	153 (56 %)	201 (73 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,60 (0,49; 0,74)	
vrednost p‡	< 0,0001	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	171 (63 %)	220 (80 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,58 (0,47; 0,71)	
vrednost p‡	< 0,0001	
objektivni delež odgovora		
ORR¶ % (95 % IZ)	69 % (63; 74)	51 % (45; 57)
popolni odgovor	26 %	15 %
delni odgovor	43 %	36 %
trajanje odgovora		
mediana v mesecih (razpon)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% s trajanjem ≥ 12 mesecev#	56	45
% s trajanjem ≥ 24 mesecev#	48	30

* Kemoterapija (paklitaksel in cisplatin ali paklitaksel in karboplatin)
† Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti
‡ Nominalna vrednost p na podlagi stratificiranega log-rank testa
¶ Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni oziroma delni odgovor
\# Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene

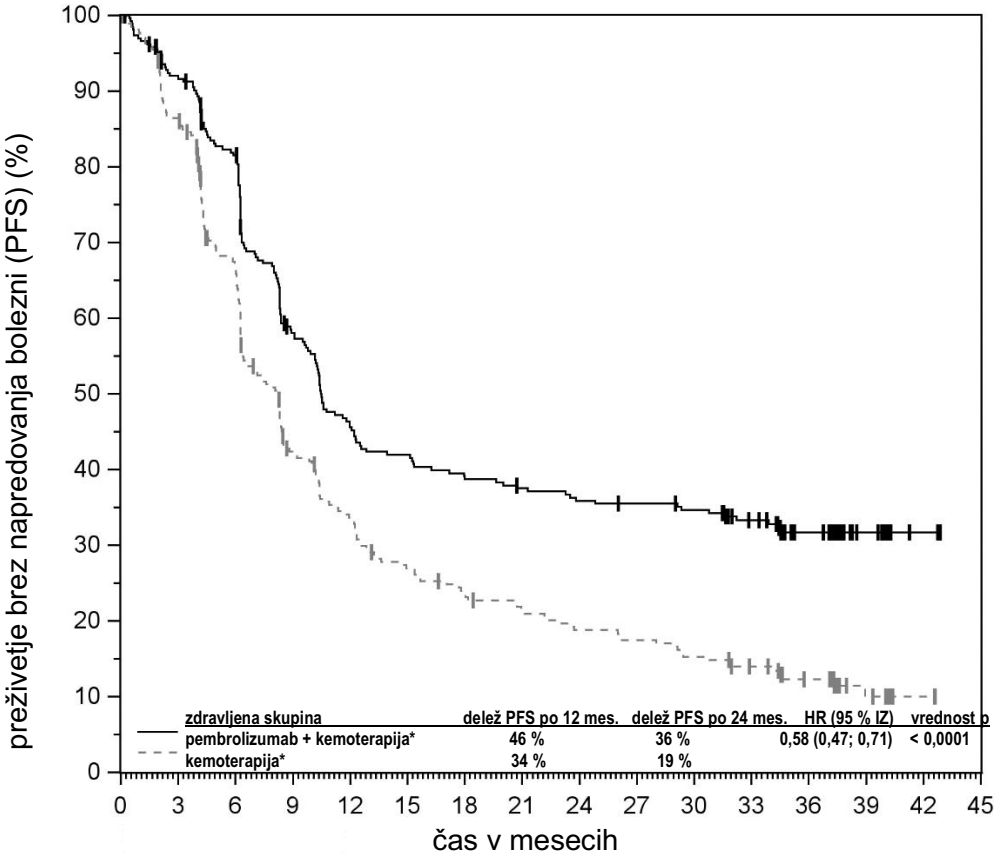
Slika 41: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-826 pri bolnicah z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)



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

* Kemoterapija (paklitaksel in cisplatin ali paklitaksel in karboplatin), z bevacizumabom ali brez njega

Slika 42: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-826 pri bolnicah z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)



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

* Kemoterapija (paklitaksel in cisplatin ali paklitaksel in karboplatin), z bevacizumabom ali brez njega

Adenokarcinom želodca ali gastroezofagealnega prehoda (GEJ)
KEYNOTE-811: nadzorovana študija kombiniranega zdravljenja pri bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki predhodno še niso bili zdravljeni

Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s trastuzumabom s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki je vključevala platino, so raziskali v študiji KEYNOTE-811, to je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je vključevala 698 bolnikov s HER2-pozitivnim napredovalim adenokarcinomom želodca ali GEJ, ne glede na status izraženosti PD-L1, ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja za metastatsko bolezen. Bolniki z avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih zdravljenja zahtevala sistemsko zdravljenje, in bolniki z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijsko zdravljenje, niso bili primerni za vključitev v študijo.

Randomizacija je bila stratificirana glede na izraženost PD-L1 (CPS ≥ 1 ali < 1), shemo kemoterapije (5-FU in cisplatin [FP] ali kapecitabin in oksaliplatin [CAPOX]) in geografsko področje (Evropa/Izrael/Severna Amerika/Avstralija, Azija ali preostali svet). Bolnike so randomizirali (1:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin; vsa študijska zdravila, razen peroralnega kapecitabina, so bila aplicirana v obliki intravenske infuzije tekom vsakega 3-tedenskega ciklusa zdravljenja:

- pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg s prvo infuzijo in 6 mg/kg v nadaljnjih ciklusih, čemur je sledila po izboru raziskovalca kombinacija kemoterapije cisplatina 80 mg/m^2 do 6 ciklusov in 5-FU 800 mg/m^2/dan 5 dni (FP) ali oksaliplatina 130 mg/m^2 do 6 – 8 ciklusov in kapecitabina 1000 mg/m^2 dvakrat na dan 14 dni (CAPOX). Pembrolizumab so aplicirali pred trastuzumabom in kemoterapijo 1. dan vsakega ciklusa.

- placebo, trastuzumab 8 mg/kg s prvo infuzijo in 6 mg/kg v nadaljnjih ciklusih, čemur je sledila po izboru raziskovalca kombinacija kemoterapije cisplatina 80 mg/m^2 do 6 ciklusov in 5-FU 800 mg/m^2/dan 5 dni (FP) ali oksaliplatina 130 mg/m^2 do 6 - 8 ciklusov in kapecitabina 1000 mg/m^2 dvakrat na dan 14 dni (CAPOX). Placebo so aplicirali pred trastuzumabom in kemoterapijo 1. dan vsakega ciklusa.

Zdravljenje s pembrolizumabom, trastuzumabom in kemoterapijo ali placebom, trastuzumabom in kemoterapijo se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST v1.1, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev. Vrednotenje statusa tumorja so izvajali na 6 tednov.

Med 698 bolniki, randomiziranih v študiji KEYNOTE-811, je 594 (85 %) bolnikov imelo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx^{TM} kit. Izhodiščne značilnosti 594 bolnikov, ki so imeli tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1, so bile: mediana starost 63 let (v razponu od 19 do 85), 43 % starih 65 let ali več, 80 % moških, 63 % belcev, 33 % Azijcev in 0,7 % črncev; 42 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 58 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Osemindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo metastatsko bolezen (stadij IV) in 2 % je imelo lokalno napredovalo neoperabilno bolezen. Petindevetdeset odstotkov (n = 562) je imelo tumorje, ki niso bili MSI-H, 1 % (n = 8) je imelo tumorje, ki so bili MSI-H, pri 4 % (n = 24) pa status ni bil znan. Petinosemdeset odstotkov bolnikov je prejelo CAPOX.

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1, in celokupno preživetje (OS). Sekundarni merili izida učinkovitosti sta vključevali objektivni delež odgovora (ORR) in trajanje odgovora, ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1.
V drugi vmesni analizi pri celokupni populaciji je študija pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) (HR 0,72; 95 % IZ 0,60; 0,87; vrednost p 0,0002) pri bolnikih, randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo, v primerjavi s placebom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo. V tej vmesni analizi ni bilo statistično značilne razlike za celokupno preživetje (OS). Mediani čas spremljanja je bil 15,4 meseca (v razponu od 0,3 do 41,6 meseca). V prvi vmesni analizi, opravljeni pri prvih 264 bolnikih, randomiziranih v celotni populaciji (133 bolnikov v skupini s pembrolizumabom in 131 v skupini s placebom), so opazili statistično značilno izboljšanje objektivnega deleža odgovora (ORR) (74,4 % v primerjavi z 51,9 %, kar predstavlja 22,7 % razliko v ORR, [95 % IZ: 11,2; 33,7]; vrednost p 0,00006).

Preglednica 46 povzema rezultate ključnih meril učinkovitosti v drugi vmesni analizi za vnaprej določeno podskupino bolnikov, ki so imeli tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1, sliki 43 in 44 pa prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupnega preživetja (OS).

Preglednica 46: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-811 pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)

opazovani dogodek	pembrolizumab, trastuzumab in kemoterapija n = 298	placebo, trastuzumab in kemoterapija n = 296
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	199 (67 %)	215 (73 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	0,7 (0,58; 0,85)	
vrednost p†	0,0001	
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	167 (56 %)	183 (62 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	0,79 (0,64; 0,98)	
vrednost p†	0,0143	
objektivni delež odgovora		
ORR‡ % (95 % IZ)	73 % (67,7; 78,1)	58 % (52,6; 64,1)
popolni odgovor	14 %	10 %
delni odgovor	59 %	49 %
vrednost p#	0,00008	
trajanje odgovora		
mediana v mesecih (razpon)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% s trajanjem ≥ 6 mesecev¶	75 %	67 %
% s trajanjem ≥ 12 mesecev¶	49 %	41 %

* Na podlagi nestratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

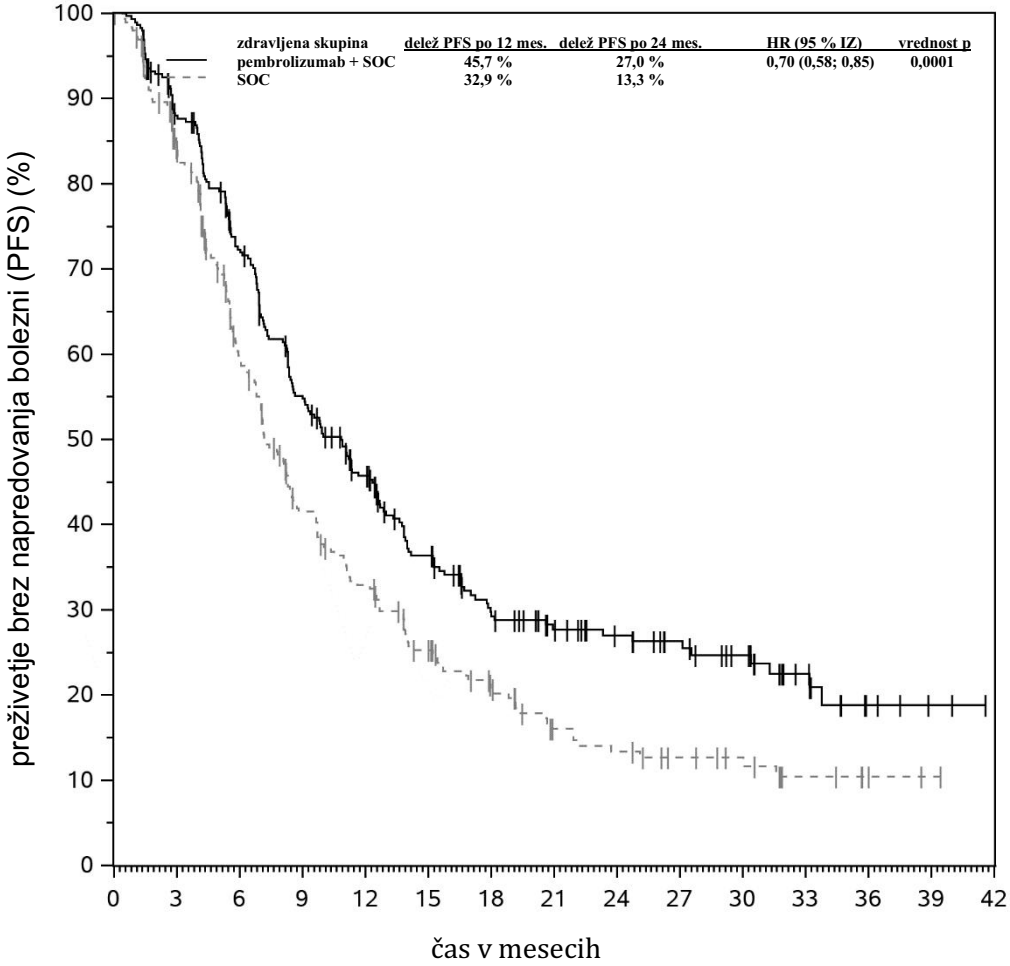
† Nominalna vrednost p na podlagi nestratificiranega log-rank testa; pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1) niso opravili formalnega testiranja

‡ Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni oziroma delni odgovor

\# Nominalna vrednost p na podlagi nestratificirane Miettinenove in Nurminenove metode; pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1) niso opravili formalnega testiranja

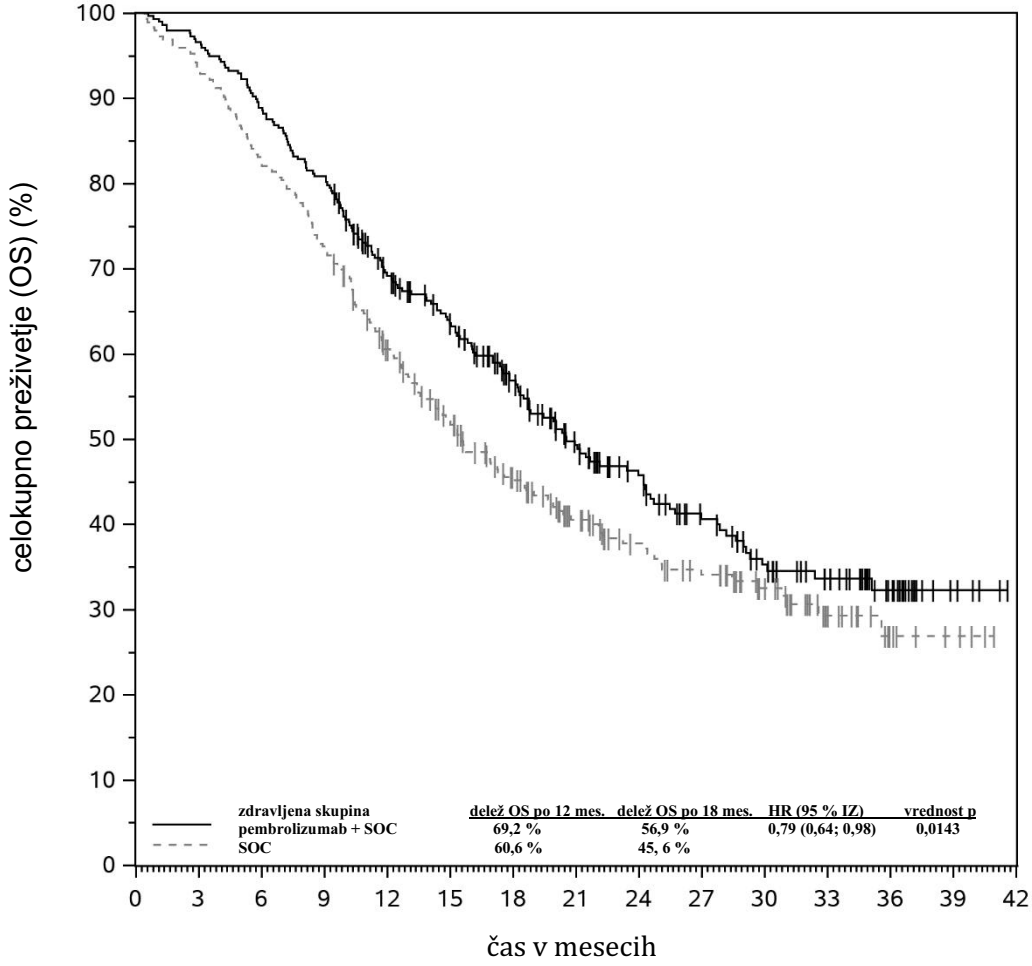
¶ Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene

Slika 43: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-811 pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)



število izpostavljenih tveganju														
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

Slika 44: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-811 pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)



število izpostavljenih tveganju															
pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: nadzorovana študija kombiniranega zdravljenja pri bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim ali metastatskim HER2-negativnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki predhodno še niso bili zdravljeni

Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki je vključevala platino, so raziskali v študiji KEYNOTE-859. To je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je vključevala 1579 bolnikov s HER2-negativnim napredovalim adenokarcinomom želodca ali GEJ, ne glede na status izraženosti PD-L1, ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja za metastatsko bolezen. Predhodno neoadjuvantno in/ali adjuvantno zdravljenje je bilo dovoljeno, če je bilo zaključeno vsaj 6 mesecev pred randomizacijo. Bolniki z avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih zdravljenja zahtevala sistemsko zdravljenje, bolniki z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijsko zdravljenje, ali bolniki, ki so se predhodno zdravili z zaviralci imunskih kontrolnih točk, niso bili primerni za vključitev v študijo.

Randomizacija je bila stratificirana glede na izraženost PD-L1 (CPS ≥ 1 ali < 1), shemo kemoterapije (5-FU in cisplatin [FP] ali kapecitabin in oksaliplatin [CAPOX]) in geografsko področje (Evropa/Izrael/Severna Amerika/Avstralija, Azija ali preostali svet).

Bolnike so randomizirali (1:1) v eno od naslednjih terapevtskih skupin; vsa študijska zdravila, razen peroralnega kapecitabina, so bila aplicirana v obliki intravenske infuzije tekom vsakega 3-tedenskega ciklusa zdravljenja:

- pembrolizumab 200 mg, po izboru raziskovalca kombinacija kemoterapije cisplatina 80 mg/m^2 in 5-FU 800 mg/m^2/dan 5 dni (FP) ali oksaliplatina 130 mg/m^2 in kapecitabina 1000 mg/m^2 dvakrat na dan 14 dni (CAPOX) do 35 ciklusov. Trajanje zdravljenja s cisplatinom ali oksaliplatinom je lahko bilo omejeno na 6 ciklusov glede na lokalne smernice države. Pembrolizumab so aplicirali pred kemoterapijo 1. dan vsakega ciklusa.
- placebo, po izboru raziskovalca kombinacija kemoterapije cisplatina 80 mg/m^2 in 5-FU 800 mg/m^2/dan 5 dni (FP) ali oksaliplatina 130 mg/m^2 in kapecitabina 1000 mg/m^2 dvakrat na dan 14 dni (CAPOX) do 35 ciklusov. Trajanje zdravljenja s cisplatinom ali oksaliplatinom je lahko bilo omejeno na 6 ciklusov glede na lokalne smernice države. Placebo so aplicirali pred kemoterapijo 1. dan vsakega ciklusa.

Zdravljenje s pembrolizumabom in kemoterapijo ali placebom in kemoterapijo se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST v1.1, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev. Vrednotenje statusa tumorja so izvajali na 6 tednov.

Med 1579 bolniki iz študije KEYNOTE-859, je 1235 (78 %) bolnikov imelo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 na podlagi testa PD-L1, opravljenega z IHC 22C3 pharmDx™ kit. Izhodiščne značilnosti 1235 bolnikov, ki so imeli tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1, so bile: mediana starost 62 let (v razponu od 24 do 86), 40 % starih 65 let ali več; 70,4 % moških; 55,5 % belcev; 33,1 % Azijcev; 36,5 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 63,5 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici. Šestindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo metastatsko bolezen (stadij IV) in 4 % je imelo lokalno napredovalo neoperabilno bolezen. Pet odstotkov (n = 66) je imelo tumorje, ki so bili MSI-H. Šestinosemdeset odstotkov bolnikov je prejelo CAPOX.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS). Dodatna sekundarna merila izida učinkovitosti so vključevala preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), objektivni delež odgovora (ORR) ter trajanje odgovora, ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1.

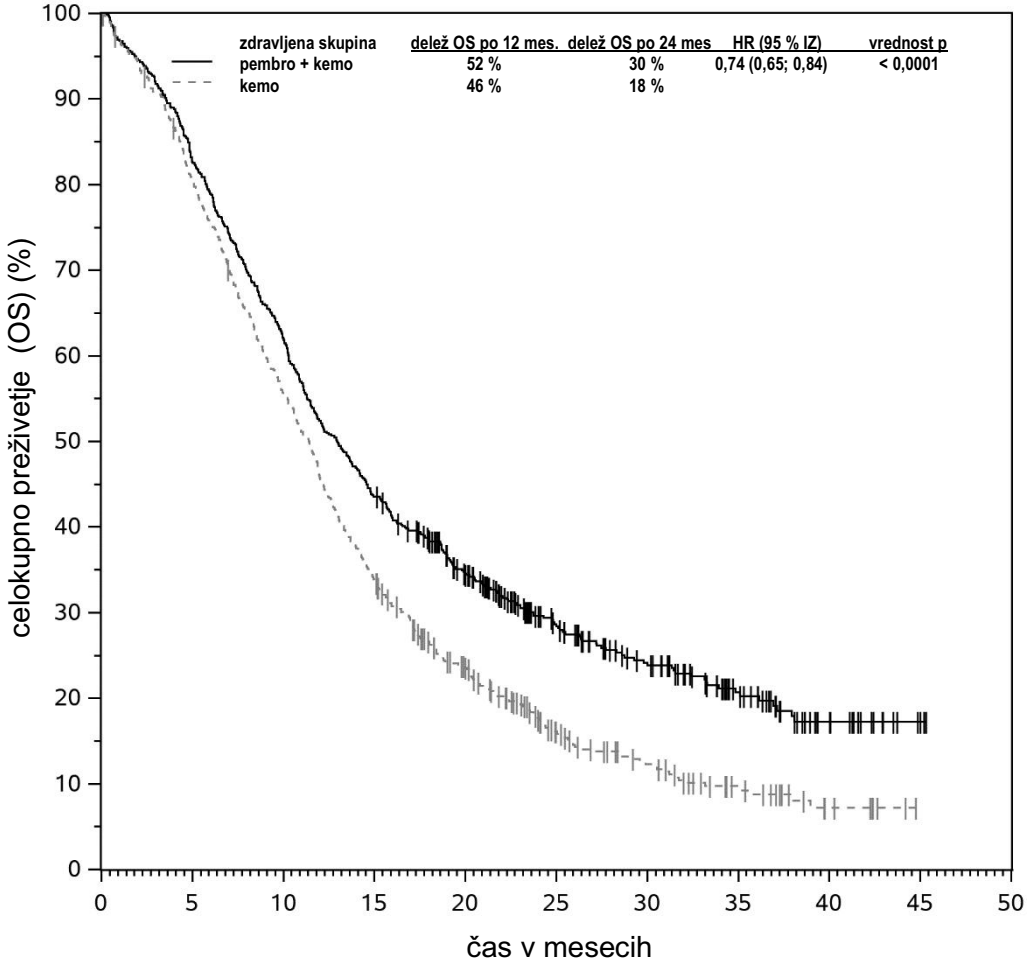
Študija je pri celotni populaciji pokazala statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (OS) (HR 0,78; 95 % IZ 0,70; 0,87; vrednost p < 0,0001), preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) (HR 0,76; 95 % IZ 0,67; 0,85; vrednost p < 0,0001) in objektivnega deleža odgovora (ORR) (51 % [95 % IZ 47,7; 54,8] v primerjavi z 42 % [95 % IZ 38,5; 45,5]; vrednost p 0,00009) pri bolnikih, randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi s placebom v kombinaciji s kemoterapijo. Mediani čas spremljanja je bil 12 mesecev (v razponu od 0,1 do 45,9 meseca). Preglednica 47 povzema ključne rezultate učinkovitosti za vnaprej določeno podskupino bolnikov, ki so imeli tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1, sliki 45 in 46 pa prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS).

Preglednica 47: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-859 pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)

opazovani dogodek	pembrolizumab, fluoropirimidin in kemoterapija s platino n = 618	placebo, fluoropirimidin in kemoterapija s platino n = 617
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	464 (75 %)	526 (85 %)
mediana v mesecih* (95 % IZ)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,74 (0,65; 0,84)	
vrednost p‡	< 0,0001	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	443 (72 %)	483 (78 %)
mediana v mesecih* (95 % IZ)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
razmerje ogroženosti† (95 % IZ)	0,72 (0,63; 0,82)	
vrednost p‡	< 0,0001	
objektivni delež odgovora		
ORR§ (95 % IZ)	52 % (48,1; 56,1)	43 % (38,7; 46,6)
popolni odgovor	10 %	6 %
delni odgovor	42 %	37 %
vrednost p¶	0,00041	
trajanje odgovora		
mediana v mesecih* (razpon)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% s trajanjem ≥ 12 mesecev*	41 %	26 %

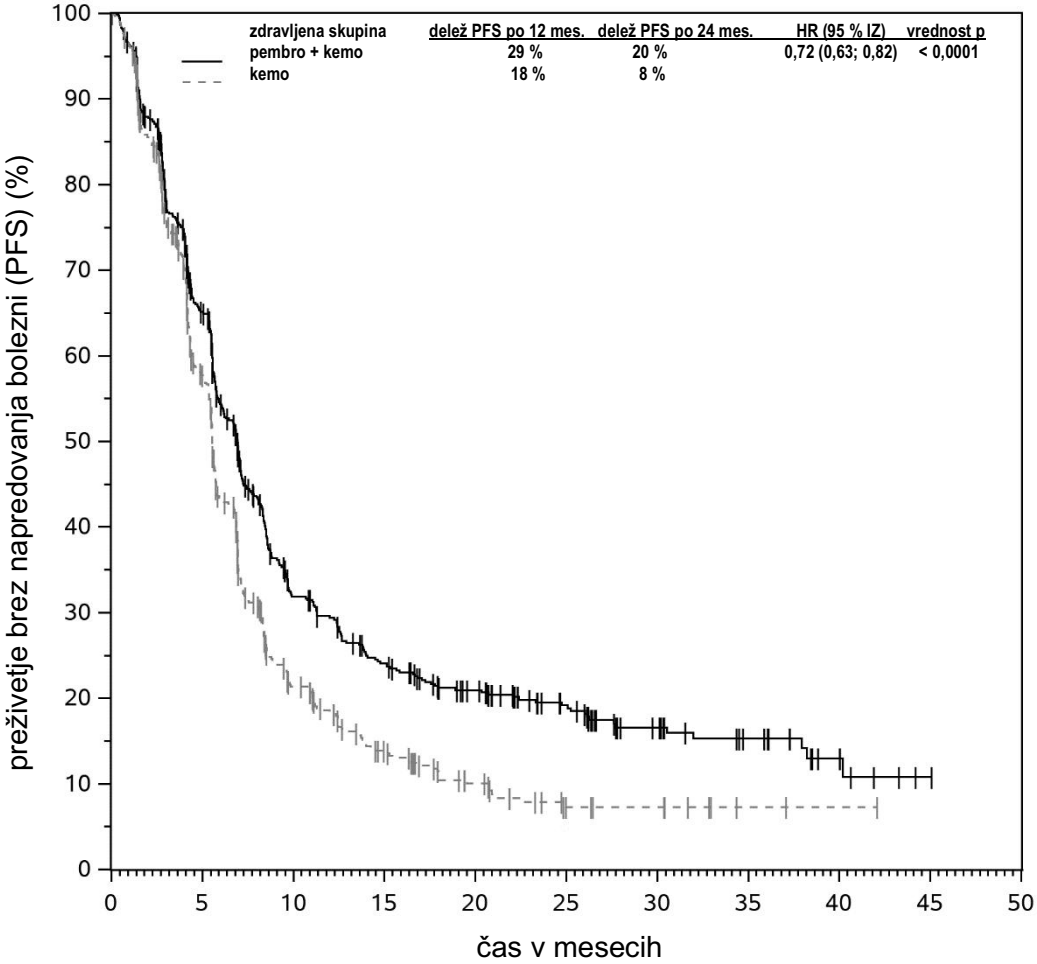
* Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene
† Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti
‡ Enosmerna vrednost p na podlagi stratificiranega log-rank testa
§ Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni odgovor ali delni odgovor
¶ Enosmerna vrednost p na podlagi metode Miettinena in Nurminena

Slika 45: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-859 pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)



število izpostavljenih tveganju											
pembro + kemo	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
kemo	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

Slika 46: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-859 pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (CPS ≥ 1)



število izpostavljenih tveganju											
pembro + kemo	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
kemo	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

Analizo so izvedli v študiji KEYNOTE-859 pri bolnikih, ki so imeli tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 do < 10 ali CPS ≥ 10 v obeh skupinah (glejte preglednico 48).

Preglednica 48: Rezultati učinkovitosti glede na izraženost PD-L1 v študiji KEYNOTE-859

opazovani dogodek	kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom n = 337	kemoterapija n = 345	kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom n = 279	kemoterapija n = 272
	CPS ≥ 1 do < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95 % IZ)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
PFS HR (95 % IZ)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (95 % IZ)	45 % (39,7; 50,6)	42 % (37,0; 47,7)	61 % (54,6; 66,3)	43 % (37,1; 49,1)

* Razmerje ogroženosti (kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi nestratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

† Razmerje ogroženosti (kombinirano zdravljenje s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo) na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

§ Odgovor: najboljši objektivni odgovor, potrjen kot popolni odgovor ali delni odgovor

Rak biliarnega trakta

KEYNOTE-966: nadzorovana študija kombiniranega zdravljenja pri bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim ali metastatskim BTC

Učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom so raziskali v študiji KEYNOTE-966. To je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je vključevala 1069 bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim ali metastatskim BTC, ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja za napredovalo bolezen. Bolniki so bili vključeni ne glede na status izraženosti PD-L1 tumorja. Bolniki so pred randomizacijo morali imeti sprejemljive koncentracije bilirubina v serumu (≤ 1,5 x ZNM ali direktni bilirubin ≤ ZNM pri bolnikih s celokupno koncentracijo bilirubina > 1,5 x ZNM) ter odpravljeno vsako klinično pomembno biliarno obstrukcijo. Bolniki z avtoimunsko boleznijo, ki je v zadnjih 2 letih zdravljenja zahtevala sistemsko zdravljenje, ali bolniki z zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijo, niso bili primerni za vključitev v študijo. Randomizacija je bila stratificirana glede na geografsko področje (Azija ali neazijsko področje), lokalno napredovalo ali metastatsko bolezen, in mesto izvora bolezni (žolčnik, intrahepatičen ali ekstrahepatičen holangiokarcinom).

Bolnike so randomizirali (1:1) v eno od dveh terapevtskih skupin:

- pembrolizumab 200 mg 1. dan plus gemcitabin 1000 mg/m^2 in cisplatin 25 mg/m^2 1. in 8. dan na 3 tedne
- placebo 1. dan plus gemcitabin 1000 mg/m^2 in cisplatin 25 mg/m^2 1. in 8. dan na 3 tedne

Vsa študijska zdravila so bila aplicirana v obliki intravenske infuzije. Zdravljenje se je nadaljevalo do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do napredovanja bolezni. Pri pembrolizumabu se je zdravljenje nadaljevalo do največ 35 ciklusov ali približno 24 mesecev. Pri cisplatinu je zdravljenje lahko trajalo največ 8 ciklusov, pri gemcitabinu pa se je lahko zdravljenje nadaljevalo tudi po 8 ciklusih. Vrednotenje statusa tumorja so izvajali v izhodišču, nadaljnjih 54 tednov na 6 tednov, za tem pa na 12 tednov.

Značilnosti študijske populacije so bile mediana starost 64 let (v razponu od 23 do 85), 47 % starih 65 let ali več, 52 % moških, 49 % belcev, 46 % Azijcev, 46 % z oceno zmogljivosti 0 po ECOG lestvici in 54 % z oceno zmogljivosti 1 po ECOG lestvici, 31 % bolnikov je imelo v anamnezi okužbo s hepatitisom B in 3 % bolnikov je imelo v anamnezi okužbo s hepatitisom C.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS) in sekundarna merila izida učinkovitosti so bila preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), objektivni delež odgovora (ORR) ter trajanje odgovora, ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST 1.1. Študija je v končni analizi pokazala statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (OS) pri bolnikih, randomiziranih na pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na placebo in

kemoterapijo. Preglednica 49 povzema ključne izide učinkovitosti, sliki 47 in 48 pa prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupnega preživetja (OS) na podlagi končne analize z medianim časom spremljanja 11,6 meseca (v razponu od 0,2 do 37,5 meseca).

Preglednica 49: Rezultati učinkovitosti v študiji KEYNOTE-966

opazovani dogodek	**pembrolizumab 200 mg na 3 tedne z gemcitabinom/cisplatinom n = 533**	**placebo z gemcitabinom/cisplatinom n = 536**
celokupno preživetje (OS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	414 (78 %)	443 (83 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	0,83 (0,72; 0,95)	
vrednost p†	0,0034	
preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število (%) bolnikov z dogodkom	428 (80 %)	448 (84 %)
mediana v mesecih (95 % IZ)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	0,87 (0,76; 0,99)	
vrednost p‡	0,0171	
objektivni delež odgovora		
ORR % (95 % IZ)	29,3 % (25,4; 33,3)	28,4 % (24,6; 32,4)
popolni odgovor	2,6 %	1,7 %
delni odgovor	26,6 %	26,7 %
vrednost pα	0,3610	
trajanje odgovora§, ¶		
mediana v mesecih (razpon)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% s trajanjem ≥ 6 mesecev¶	65 %	55 %
% s trajanjem ≥ 12 mesecev¶	38 %	27 %

* Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti

† Enostranska vrednost p na podlagi stratificiranega log-rank testa. Rezultat OS je dosegel vnaprej določeno enostransko raven značilnosti 0,0200

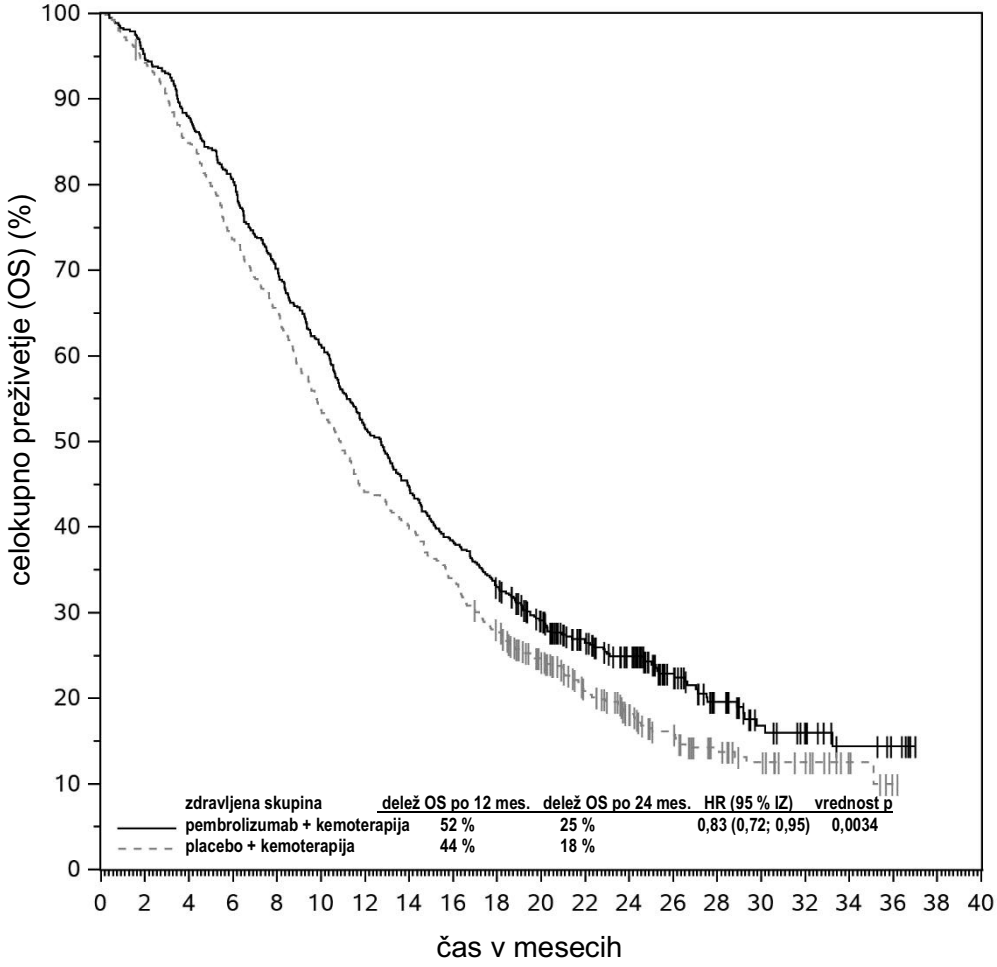
‡ Enostranska vrednost p na podlagi stratificiranega log-rank testa. Rezultat PFS ni dosegel vnaprej določene enostranske ravni značilnosti 0,0125

α Enostranska vrednost p na podlagi stratificirane Miettinenove in Nurminenove metode. Rezultat ORR ni dosegel vnaprej določene enostranske ravni značilnosti 0,0125

§ Na podlagi bolnikov z objektivnim odgovorom, potrjenim kot popolni ali delni odgovor

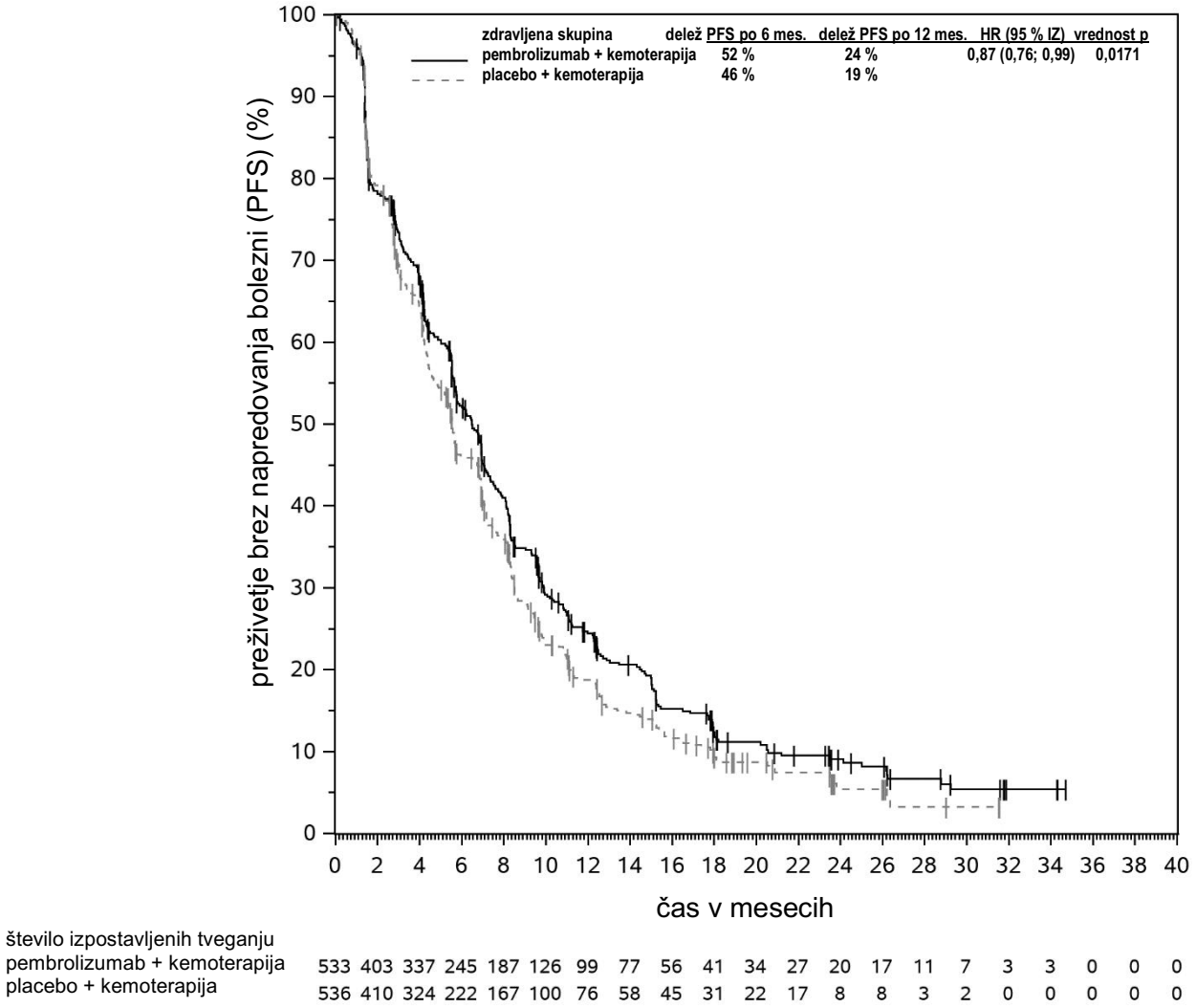
¶ Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene

Slika 47: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-966 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



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

Slika 48: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni glede na zdravljeno skupino v študiji KEYNOTE-966 (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT))



Starejša populacija

Med bolniki, starimi ≥ 75 let, ter mlajšimi bolniki, ki so prejemali pembrolizumab v obliki monoterapije, na splošno niso opazili razlik v varnosti. Na podlagi maloštevilnih podatkov o varnosti pri bolnikih, starih ≥ 75 let, kjer so uporabili pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo, so bolniki, stari ≥ 75 let, prenašali pembrolizumab slabše kot mlajši bolniki. Za podatke o učinkovitosti pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte ustrezen odlomek pri vsaki indikaciji.

Pediatrična populacija

V študiji KEYNOTE-051 je 161 pediatričnih bolnikov (62 otrok, v starosti od 9 mesecev do manj kot 12 let, in 99 mladostnikov, v starosti od 12 do 17 let) z napredovalim melanomom ali PD-L1 pozitivnimi, napredovalimi, ponovljenimi ali neodzivnimi solidnimi tumorji ali limfomi prejemalo 2 mg/kg telesne mase pembrolizumaba vsake 3 tedne. Vsi bolniki so prejeli mediano 4 odmerke pembrolizumaba (v razponu od 1 do 35 odmerkov) in 138 bolnikov (85,7 %) je prejelo 2 odmerka pembrolizumaba ali več. Vključeni preiskovanci so imeli kot primarno diagnozo 28 vrst tumorjev. Najpogostejše vrste tumorjev glede na histologijo so bile: Hodgkinov limfom (13,7 %), multiformni glioblastom (9,3 %), nevroblastom (6,2 %), osteosarkom (6,2 %) in melanom (5,6 %). Od 161 bolnikov je bilo 137 vključenih s solidnimi tumorji, 22 s Hodgkinovim limfomom in 2 z drugimi limfomi. Pri bolnikih s solidnimi tumorji in drugimi limfomi je bil ORR 5,8 %, pri nobenem bolniku ni prišlo do popolnega odgovora, pri 8 bolnikih (5,8 %) pa je prišlo do delnega odgovora. V populaciji s Hodgkinovim limfomom (n = 22) pri bolnikih, starih od 11 let do 17 let, so bile izhodiščne značilnosti: mediana starost 15 let, 64 % moškega spola, 68 % belcev, 77 % z oceno zmogljivosti

90-100 ter 23 % z oceno zmogljivosti 70-80 po lestvici Lansky/Karnofsky. Šestinosemdeset odstotkov je imelo dve ali več predhodnih linij zdravljenja, 64 % je imelo stadij 3 ali več. Pri teh pediatričnih bolnikih s cHL je bil ORR, ocenjen z BICR na podlagi meril IWG iz leta 2007, 54,5 %, pri 1 bolniku (4,5 %) je prišlo do popolnega odgovora in pri 11 bolnikih (50,0 %) do delnega odgovora; ORR, ocenjen na podlagi meril Lugano iz leta 2014, je znašal 63,6 %, pri 4 bolnikih (18,2 %) je prišlo do popolnega odgovora in pri 10 bolnikih (45,5 %) do delnega odgovora. Podatkov iz kliničnih preskušanj pri mladostnikih z melanomom je zelo malo, učinkovitost je bila dokazana z ekstrapolacijo podatkov pri odraslih. Od 5 sodelujočih mladostnikov z napredovalim melanomom, ki so bili zdravljeni v študiji KEYNOTE-051, ni imel nobeden bolnik popolnega ali delnega odgovora, in pri 1 bolniku je bila bolezen stabilna.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s pembrolizumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje Hodgkinovega limfoma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko pembrolizumaba so raziskali pri 2993 bolnikih z metastatskim ali neoperabilnim melanomom, NSCLC ali karcinomom, ki so prejemali odmerke v razponu od 1 do 10 mg/kg telesne mase na 2 tedna, od 2 do 10 mg/kg telesne mase na 3 tedne ali 200 mg na 3 tedne.

Absorpcija
Pembrolizumab se uporablja intravensko, zato je njegova biološka uporabnost takojšnja in popolna.

Porazdelitev
Skladno z majhno zunajžilno porazdelitvijo je volumen porazdelitve pembrolizumaba v stanju dinamičnega ravnovesja majhen (~6,0 l, KV: 20 %). Kot je pričakovano za protitelo, se pembrolizumab ne veže specifično na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija
Katabolizem pembrolizumaba poteka po nespecifičnih poteh; presnova ne pripomore k njegovemu očistku.

Izločanje
Po doseženi največji spremembi v stanju dinamičnega ravnovesja je očistek pembrolizumaba približno 23 % manjši (geometrijska srednja vrednost 195 ml/dan [KV %: 40 %]) v primerjavi s prvim odmerkom (252 ml/dan [KV %: 37 %]). To zmanjšanje očistka s časom ne smatramo za klinično pomembno. V stanju dinamičnega ravnovesja geometrijska srednja vrednost (KV %) končnega razpolovnega časa znaša 22 dni (32 %).

Linearnost/nelinearnost
Izpostavljenost pembrolizumabu, izražena z največjo koncentracijo (C_{max}) ali površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC), se je v razponu odmerkov za učinkovitost povečevala sorazmerno odmerku. Pri režimu ponavljajočega se odmerjanja na vsake 3 tedne so bile koncentracije pembrolizumaba v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v 16. tednu, pri čemer je bilo opaženo 2,1-kratno sistemsko kopičenje. Mediana najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{min}) je bila ob odmerku 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne približno 22 µg/ml in ob odmerku 200 mg na 3 tedne 29 µg/ml. Mediana površina pod krivuljo koncentracije po času v stanju dinamičnega ravnovesja v obdobju 3 tednov ($AUC_{0\text{-}3tedne}$) je bila 794 µg•dan/ml ob odmerku 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne in 1053 µg•dan/ml ob odmerku 200 mg na 3 tedne.

Po uporabi pembrolizumaba 200 mg na 3 tedne pri bolnikih s cHL je opažena mediana C_{min} v stanju dinamičnega ravnovesja do 40 % višja kot pri drugih vrstah tumorjev, zdravljenih z enakim odmerkom, vendar pa je razpon glede na koncentracije podoben. Glede mediane C_{max} med cHL in drugimi vrstami tumorjev ni opaznih razlik. Na podlagi podatkov o varnosti, ki so na voljo za cHL in druge vrste tumorjev, te razlike niso klinično pomembne.

Posebne populacije bolnikov
Vplive različnih sospremenljivk na farmakokinetiko pembrolizumaba so ocenili v populacijskih farmakokinetičnih analizah. Naslednji dejavniki niso klinično pomembno vplivali na očistek pembrolizumaba: starost (razpon od 15 do 94 let), spol, rasa, blaga ali zmerna okvara ledvic, blaga ali zmerna okvara jeter in tumorsko breme. Razmerje med telesno maso in očistkom potrjuje, da tako uporaba fiksnega odmerka kot odmerka glede na telesno maso zagotavljata ustrezno in podobno obvladovanje izpostavljenosti. Izpostavljenost pembrolizumabu med odmerjanjem na podlagi telesne mase 2 mg/kg telesne mase na 3 tedne je pri pediatričnih bolnikih (starih ≥ 3 do 17 let) primerljiva s tisto pri odraslih med uporabo enakega odmerka.

Okvara ledvic
Vpliv okvare ledvic na očistek pembrolizumaba so ocenili s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Med bolniki z blago ali zmerno okvaro ledvic in bolniki z normalnim delovanjem ledvic ni bilo klinično pomembnih razlik v očistku pembrolizumaba. Pembrolizumaba niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter
Vpliv okvare jeter na očistek pembrolizumaba so ocenili s populacijskimi farmakokinetičnimi analizami pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter (opredeljeno po merilih ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta za moteno delovanje jeter) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Med bolniki z blago ali zmerno okvaro jeter in bolniki z normalnim delovanjem jeter ni bilo klinično pomembnih razlik v očistku pembrolizumaba. Pembrolizumaba niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Varnost pembrolizumaba so ocenili v 1-mesečni in 6-mesečni študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri opicah *Cynomolgus*, ki so prejemale intravenske odmerke 6, 40 ali 200 mg/kg telesne mase enkrat na teden v 1-mesečni študiji in enkrat na dva tedna v 6-mesečni študiji, čemur je sledilo 4-mesečno obdobje brez zdravljenja. Toksikološko pomembnih ugotovitev ni bilo, koncentracija, pri kateri niso opazili neželenih učinkov (no observed adverse effect level - NOAEL), je bila v obeh študijah ≥ 200 mg/kg telesne mase, kar je 19-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob odmerku 10 mg/kg telesne mase oziroma 94-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob odmerku 2 mg/kg telesne mase. Večkratnik izpostavljenosti med NOAEL in odmerkom 200 mg pri človeku je bil 74.

S pembrolizumabom niso izvedli študij vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih. Pot PD-1/PD-L1 je domnevno povezana z vzdrževanjem tolerance za plod v času nosečnosti. Pokazalo se je, da zaviranje signalizacije PD-L1 v modelih brejosti pri miših okvari toleranco za plod in povzroči večjo izgubo plodov.

S pembrolizumabom niso izvedli študij plodnosti na živalih. V 1-mesečni in 6-mesečni toksikološki študiji ponavljajočih se odmerkov pri opicah ni bilo opaznih učinkov na spolne organe samcev in samic, vendar številne živali v teh študijah niso bile spolno zrele.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
saharoza
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
2 leti

Po pripravi infuzije
Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj. Razredčene raztopine ne smete zamrzniti. Če ni uporabljena takoj, sta kemična in fizikalna stabilnost zdravila KEYTRUDA med uporabo dokazani za 96 ur na temperaturi 2 °C do 8 °C. V 96 urah je lahko zdravilo do 6 ur na sobni temperaturi (25 °C ali manj). Če so viale in/ali intravenske vrečke shranjene v hladilniku, jih morate pustiti, da pred uporabo dosežejo sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

4 ml koncentrata v 10 ml viali iz prozornega stekla tipa I s sivim zamaškom, obloženim s klorobutilno ali bromobutilno gumo in aluminijasto zaporko s temno modrim snemnim pokrovčkom. Ena viala vsebuje 100 mg pembrolizumaba.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava in dajanje infuzije
- Viale ne stresajte.
- Pustite, da se viala ogreje na sobno temperaturo (25 °C ali manj).
- Pred redčenjem je viala s tekočino lahko do 24 ur zunaj hladilnika (temperatura 25 °C ali manj).
- Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Koncentrat je bistra ali nekoliko opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če opazite vidne delce, vialo zavrzite.
- Potrebno količino do 4 ml (100 mg) koncentrata povlecite iz viale in jo prenesite v intravensko vrečko, ki vsebuje natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) ali glukozo 50 mg/ml (5 %), da pripravite razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 1 do 10 mg/ml. Vsaka viala vsebuje prekomerno polnitev 0,25 ml (celotna vsebina na vialo 4,25 ml) za zagotovitev dobljene količine 4 ml koncentrata. Raztopino premešajte s previdnim obračanjem.
- Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj. Razredčene raztopine ne smete zamrzniti. Če ni uporabljena takoj, sta kemična in fizikalna stabilnost zdravila KEYTRUDA med uporabo dokazani za 96 ur na temperaturi 2 °C do 8 °C. V 96 urah je lahko zdravilo do 6 ur na sobni temperaturi (25 °C ali manj). Če so viale in/ali intravenske vrečke shranjene v hladilniku, jih morate pustiti, da pred uporabo dosežejo sobno temperaturo. V razredčeni raztopini so lahko vidni prosojni do beli beljakovinski delci. Raztopino za infundiranje aplicirajte intravensko v 30 minutah; skozi sterilen, nepirogen, 0,2 do 5 µm linijski ali dodatni filter, ki minimalno veže beljakovine.
- Tega zdravila po isti infuzijski liniji ne dajajte skupaj z drugimi zdravili.

- Zdravilo KEYTRUDA je samo za enkratno uporabo. Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavrzite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1024/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. julij 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 24. marec 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

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

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

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

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila KEYTRUDA na trg v vsaki posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vseh drugih vidikih programa.

Namen izobraževalnega programa je povečati ozaveščenost bolnikov in/ali njihovih skrbnikov o znakih in simptomih, pomembnih za zgodnje odkrivanje/prepoznavanje možnih imunsko pogojenih neželenih učinkov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo KEYTRUDA trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in uporabljali zdravilo KEYTRUDA, imeli dostop do/prejeli izobraževalno gradivo za bolnike.

Izobraževalno gradivo za bolnike mora vsebovati:
- kartico za bolnika

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:
- Opis glavnih znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov in opozorilo, da zdravnika obvestijo takoj, ko se simptomi pojavijo
- Opozorilo, naj bolniki ne poskušajo sami zdraviti katerih koli simptomov, ne da bi se posvetovali z zdravnikom
- Opozorilo, naj imajo kartico za bolnika ves čas pri sebi in jo pokažejo ob vseh obiskih pri drugih zdravnikih (npr. na urgenci).

Kartica bolnike opomni na ključne simptome, o katerih morajo takoj obvestiti zdravnika/medicinsko sestro. Vsebuje tudi opozorilo, da si zabeležijo kontaktne podatke zdravnika in opozorilo drugim zdravnikom, da se bolnik zdravi z zdravilom KEYTRUDA.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis		Do datuma
1.	Študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES): Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti končno poročilo študije P204: Randomizirano odprto klinično preskušanje III. faze za primerjavo pembrolizumaba z brentuksimabom vedotinom pri preiskovancih s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL) - končno poročilo študije	4Q 2025
2.	Pomen biomarkerjev za napoved učinkovitosti pembrolizumaba je treba še naprej raziskovati, točneje: Raziskati je treba dodatne biomarkerje, ki niso PD-L1 po IHC (Immuno Histo Chemistry) statusu izraženosti (npr. PD-L2, RNA genetski podpis itd.), ki napovedujejo učinkovitost pembrolizumaba, skupaj z informacijami v zvezi z vzorcem izražanja PD-L1, ki je bil pridobljen v potekajoči študiji adjuvantnega zdravljenja melanoma v stadiju II, po kirurški odstranitvi (KN716): • Genomske analize s sekvencioniranjem celotnega eksoma in/ali sekvencioniranjem RNA (npr. Nanostring RNA genetski podpis) • Barvanje po metodi IHC za PD-L2 • Podatki o profilu RNA in proteomskem serumu	4Q 2024
3.	Študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES): Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti končno poročilo študije KN054 za podatke o RFS/DMFS in OS: klinično preskušanje III. faze pembrolizumaba (MK-3475) pri preiskovancih po popolni kirurški odstranitvi visoko tveganega melanoma v stadiju III – končno poročilo študije	4Q 2027
4.	Študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES): z namenom nadaljnje opredelitve učinkovitosti zdravila Keytruda pri bolnikih z MSI-H/dMMR rakom želodca, biliarnega trakta ter tankega črevesa, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti rezultate, ki vključujejo podatke ORR za kohorto K in L iz študije KEYNOTE-158, ki je študija II. faze, ki proučuje pembrolizumab (MK-3475) pri predhodno zdravljenih bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji.	1Q 2025
5.	Študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES): z namenom nadaljnje opredelitve učinkovitosti pembrolizumaba kot adjuvantnega zdravljenja pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB ali IIC, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti s protokolom opredeljeno vmesno analizo za OS za študijo KN716: klinično preskušanje III. faze za pembrolizumab (MK-3475) pri preizkušancih s popolno kirurško odstranitvijo melanoma v stadiju II z visokim tveganjem – poročilo klinične študije	4Q 2028
6.	Študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES): z namenom nadaljnje opredelitve učinkovitosti zdravila Keytruda za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti rezultate končne analize celokupnega preživetja (OS) za študijo KEYNOTE-091. Imetnik dovoljenja za promet mora predložiti posodobljene podatke glede zdravljenja po napredovanju bolezni, in predvsem o jemanju in delovanju anti-PD-(L)1 pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z adjuvantnim pembrolizumabom – končno poročilo študije.	3Q 2026

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s 4 ml vsebuje 100 mg pembrolizumaba. En ml koncentrata vsebuje 25 mg pembrolizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po razredčitvi
samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Razredčeno raztopino lahko shranjujete v hladilniku (2 °C - 8 °C) do skupno 96 ur.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
pembrolizumab

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate kartico ves čas pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo KEYTRUDA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo KEYTRUDA
3. Kako boste prejeli zdravilo KEYTRUDA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila KEYTRUDA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo KEYTRUDA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo KEYTRUDA vsebuje učinkovino pembrolizumab, ki je monoklonsko protitelo. Zdravilo KEYTRUDA deluje tako, da imunskemu sistemu pomaga premagovati rak.

Zdravilo KEYTRUDA uporabljamo pri odraslih za zdravljenje:
- vrste kožnega raka, imenovanega melanom,
- vrste pljučnega raka, imenovanega nedrobnocelični pljučni rak,
- vrste raka, imenovanega klasični Hodgkinov limfom,
- vrste raka, imenovanega rak sečnega mehurja (urotelijski rak),
- vrste raka glave in vratu, imenovanega ploščatocelični rak glave in vratu,
- vrste raka ledvic, imenovanega rak ledvičnih celic,
- vrste raka z določeno visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H) ali pomanjkljivim popravljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR) v debelem črevesu ali danki (imenovanega rak debelega črevesa in danke), maternici (imenovanega rak endometrija), želodcu (imenovanega rak želodca), tankem črevesu (imenovanega rak tankega črevesa) ali žolčniku in žolčnih vodih (imenovanega rak biliarnega trakta),
- vrste raka, imenovanega rak požiralnika,
- vrste raka dojk, imenovanega trojno negativni rak dojk,
- vrste raka maternice, imenovanega rak endometrija,
- vrste raka, imenovanega rak materničnega vratu,
- vrste raka želodca, imenovanega adenokarcinom želodca ali gastroezofagealnega prehoda,
- vrste raka žolčnih vodov ali žolčnika, imenovanega rak biliarnega trakta.

Zdravilo KEYTRUDA uporabljamo pri otrocih in mladostnikih:
- starih 3 leta ali več, za zdravljenje vrste raka, imenovanega klasični Hodgkinov limfom
- starih 12 let ali več, za zdravljenje vrste raka, imenovanega melanom.

Bolniki prejmejo zdravilo KEYTRUDA, ko se je rak razširil ali ga ni mogoče odstraniti z operacijo.

Bolniki prejmejo zdravilo KEYTRUDA po kirurški odstranitvi melanoma, nedrobnoceličnega pljučnega raka ali raka ledvičnih celic za preprečevanje ponovitve bolezni (adjuvantno zdravljenje).

Bolniki prejmejo zdravilo KEYTRUDA pred operacijo (neoadjuvantno zdravljenje) za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka ali trojno negativnega raka dojk, nato pa nadaljujejo s prejemanjem zdravila KEYTRUDA po operaciji (adjuvantno zdravljenje) za preprečevanje ponovitve bolezni.

Zdravilo KEYTRUDA se lahko uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku. Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo teh drugih zdravil. Če imate o teh zdravilih kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo KEYTRUDA

Zdravila KEYTRUDA ne smete prejeti

- če ste alergični na pembrolizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 "Vsebina pakiranja in dodatne informacije"). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo KEYTRUDA, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Preden prejmete zdravilo KEYTRUDA, zdravniku povejte:
- če imate avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri telo napada lastne celice),
- če imate pljučnico ali vnetje pljuč (imenovano pnevmonitis),
- če ste predhodno prejemali ipilimumab, tj. drugo zdravilo za zdravljenje melanoma, ki je pri vas povzročilo resne neželene učinke,
- če ste imeli alergijsko reakcijo med zdravljenjem z drugimi monoklonskimi protitelesi,
- če imate ali ste imeli kronično virusno okužbo jeter, vključno s hepatitisom B (HBV) ali hepatitisom C (HCV),
- če ste okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali imate AIDS (sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti),
- če imate okvaro jeter,
- če imate okvaro ledvic,
- če imate presadek čvrstega organa ali presadek kostnega mozga (matičnih celic) z uporabo donorskih matičnih celic (alogenska presaditev).

Ko prejmete zdravilo KEYTRUDA, se vam lahko pojavijo nekateri resni neželeni učinki. Ti neželeni učinki lahko včasih postanejo življenjsko nevarni in lahko povzročijo smrt. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem ali celo po koncu zdravljenja. Hkrati se vam lahko pojavi več neželenih učinkov.

Če opazite katerega od naslednjih pojavov, takoj pokličite ali obiščite zdravnika. Zdravnik vam lahko predpiše druga zdravila, da bi preprečil hujše zaplete in omilil simptome. Zdravnik lahko odloži naslednji odmerek ali prekine zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA.
- vnetje pljuč, ki lahko vključuje kratko sapo, bolečine v prsnem košu ali kašelj
- vnetje črevesja, ki lahko vključuje drisko ali pogostejše odvajanje blata kot običajno, črno, smolasto, lepljivo blato ali blato s primešano krvjo ali sluzjo, hude bolečine v trebuhu ali občutljivost trebuha, občutek siljenja na bruhanje (navzejo), bruhanje
- vnetje jeter, ki lahko vključuje občutek siljenja na bruhanje (navzejo) ali bruhanje, manjši občutek lakote, bolečine na desni strani trebuha, porumenelost kože ali očesnih beločnic, temen urin ali večjo nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam kot običajno
- vnetje ledvic, ki lahko vključuje spremembe v količini ali barvi urina
- vnetje hormonskih žlez (zlasti ščitnice, hipofize in nadledvičnih žlez), ki lahko vključuje hitro bitje srca, izgubo telesne mase, močnejše znojenje, povečanje telesne mase, izpadanje las/dlak, občutek mraza, zaprtost, znižanje glasu, bolečnost mišic, omotico ali omedlevico, glavobole, ki ne minejo, ali neobičajen glavobol
- sladkorna bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (kislina v krvi, ki se tvori zaradi sladkorne bolezni); simptomi lahko vključujejo večjo lakoto ali žejo kot običajno, potrebo po pogostejšem uriniranju ali izgubo telesne mase, občutek utrujenosti ali občutek slabosti,

bolečino v želodcu, hitro in globoko dihanje, zmedenost, nenavadno zaspanost, sladek vonj daha, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja
- vnetje oči, ki lahko vključuje spremembe vida
- vnetje mišic, ki lahko vključuje mišične bolečine ali šibkost mišic
- vnetje srčne mišice, ki lahko vključuje kratko sapo, neredno bitje srca, utrujenost ali bolečine v prsnem košu
- vnetje trebušne slinavke, ki lahko vključuje bolečine v trebuhu, občutek siljenja na bruhanje (navzejo) in bruhanje
- vnetje kože, ki lahko vključuje izpuščaj, srbenje, kožne mehurje, luščenje kože ali rane na koži in/ali razjede v ustih ali nosni sluznici, grlu ali na področju spolovil
- bolezen imunskega sistema, ki lahko prizadene pljuča, kožo, oči in/ali bezgavke (sarkoidoza)
- vnetje možganov, kar lahko vključuje zmedenost, zvišano telesno temperaturo, težave s spominom ali napade krčev (encefalitis)
- bolečina, odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost v rokah in nogah; težave z mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, urinsko inkontinenco, težavami z uriniranjem in zaprtostjo (mielitis)
- vnetje in brazgotinjenje žolčnih izvodil, ki lahko vključuje bolečino v zgornjem desnem predelu želodca, otekanje jeter ali vranice, utrujenost, srbenje ali porumenelost kože ali beločnic (sklerozirajoči holangitis)
- vnetje želodca (gastritis)
- zmanjšano delovanje obščitnične žleze, kar lahko vključuje mišične krče ali spazme, utrujenost in šibkost (hipoparatiroidizem)
- z infuzijo povezane reakcije, ki lahko vključujejo kratko sapo, srbenje ali izpuščaj, omotico ali zvišano telesno temperaturo

Zapleti, vključno z boleznijo presadka proti gostitelju, pri ljudeh s presadkom kostnega mozga (matičnih celic) z uporabo donorskih matičnih celic (alogenska presaditev). Ti zapleti so lahko hudi in lahko povzročijo smrt. Lahko se pojavijo v primeru, če ste imeli tako presaditev v preteklosti ali jo boste imeli v prihodnosti. Zdravnik vas bo spremljal glede znakov in simptomov, ki lahko vključujejo izpuščaj na koži, vnetje jeter, bolečine v trebuhu ali drisko.

Otroci in mladostniki
Zdravila KEYTRUDA ne uporabljajte pri otrocih, mlajših od 18 let, razen pri otrocih:
- s klasičnim Hodgkinovim limfomom, starih 3 leta ali več,
- z melanomom, starih 12 let ali več.

Druga zdravila in zdravilo KEYTRUDA
Zdravniku povejte:
- če jemljete druga zdravila, ki lahko oslabijo imunski sistem. Primer takšnih zdravil so kortikosteroidi, na primer prednizon. Ta zdravila lahko medsebojno delujejo z zdravilom KEYTRUDA. Vendar pa vam tekom zdravljenja z zdravilom KEYTRUDA zdravnik lahko predpiše kortikosteroide za zmanjšanje neželenih učinkov, ki bi jih lahko imeli zaradi zdravila KEYTRUDA. Morda vam bodo kortikosteroide predpisali tudi pred uporabo zdravila KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, da bi preprečili in/ali zdravili občutek siljenja na bruhanje (navzeje), bruhanje in druge neželene učinke, ki jih povzroča kemoterapija.
- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost
- Če ste noseči, zdravila KEYTRUDA ne smete uporabljati, razen če vam to posebej svetuje zdravnik.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo KEYTRUDA lahko škoduje nerojenemu otroku ali povzroči njegovo smrt.
- Če ste ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom KEYTRUDA in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Dojenje
- Če dojite, morate to povedati zdravniku.
- Med uporabo zdravila KEYTRUDA ne dojite.
- Ni znano, ali zdravilo KEYTRUDA prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Zdravilo KEYTRUDA ima blag vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Omotica, utrujenost ali šibkost so možni neželeni učinki zdravila KEYTRUDA. Po tem, ko prejmete zdravilo KEYTRUDA, ne upravljajte vozil ali strojev, če niste povsem prepričani, da se dobro počutite.

3. Kako boste prejeli zdravilo KEYTRUDA

Zdravilo KEYTRUDA boste prejeli v bolnišnici ali ambulanti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju raka.
- Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov.
- Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri otrocih in mladostnikih s klasičnim Hodgkinovim limfomom, starih 3 leta ali več, in mladostnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne.
- Zdravnik vam bo zdravilo KEYTRUDA dal v veno (intravensko) z infuzijo, ki bo trajala približno 30 minut.
- Zdravnik bo določil, koliko zdravljenj potrebujete.

Če izpustite obisk pri zdravniku, ko bi morali prejeti zdravilo KEYTRUDA
- Takoj pokličite zdravnika in se dogovorite za obisk.
- Zelo pomembno je, da ne izpustite odmerka tega zdravila.

Če ste prenehali prejemati zdravilo KEYTRUDA
S prenehanjem zdravljenja se lahko preneha učinek zdravila. Zdravljenja z zdravilom KEYTRUDA ne prenehajte, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o svojem zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom.

To informacijo boste našli tudi v kartici za bolnika, ki jo boste prejeli pri zdravniku. Pomembno je, da to kartico shranite in jo pokažete partnerju ali skrbniku.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ko prejmete zdravilo KEYTRUDA, se pri vas lahko pojavijo nekateri resni neželeni učinki. Glejte poglavje 2.

Pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic
- zmanjšano delovanje ščitnice
- manjši občutek lakote
- glavobol
- kratka sapa; kašelj
- driska; bolečine v trebuhu; občutek siljenja na bruhanje (navzea); bruhanje; zaprtost
- srbenje; kožni izpuščaj
- bolečina v mišicah in kosteh; bolečina v sklepih
- občutek utrujenosti; neobičajna utrujenost ali šibkost; otekanje; zvišana telesna temperatura

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- okužba pljuč
- zmanjšano število trombocitov (večja nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam); zmanjšano število belih krvnih celic (nevtrofilcev; limfocitov)
- reakcije, povezane z infundiranjem zdravila
- prekomerno delovanje ščitnice; vročinski oblivi
- znižanje natrija, kalija ali kalcija v krvi
- težave s spanjem
- omotica; vnetje živcev, kar povzroči odrevenelost, šibkost, mravljinčenje ali pekočo bolečino v rokah in nogah; pomanjkanje energije; spremenjeno okušanje
- suho oko
- nenormalen srčni ritem
- visok krvni tlak
- vnetje pljuč
- vnetje črevesja; suha usta
- vnetje jeter
- rdeč, dvignjen izpuščaj, včasih z mehurji; vnetje kože; kožne lise, ki so izgubile barvo; suha, srbeča koža; izpadanje las/dlak; aknam podobne kožne težave
- bolečina, bolečnost ali občutljivost mišic; bolečine v rokah ali nogah; boleči in otekli sklepi
- gripi podobna bolezen; mrzlica
- zvišana raven jetrnih encimov v krvi; zvišanje kalcija v krvi; nenormalni izvidi preiskav delovanja ledvic

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- zmanjšano število belih krvnih celic (levkocitov); vnetni odziv na trombocite; povečano število belih krvnih celic (eozinofilcev)
- bolezen imunskega sistema, ki lahko vpliva na pljuča, kožo, oči in/ali bezgavke (sarkoidoza)
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajata nadledvični žlezi; vnetje žleze hipofize, ki se nahaja na možganskem dnu; vnetje ščitnice
- sladkorna bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo
- stanje, pri katerem mišice postanejo šibke in se zlahka utrudijo; epileptični napad
- vnetje oči; bolečina, draženje, srbenje ali rdečina oči; neprijetna občutljivost za svetlobo; videnje pik
- vnetje srčne mišice, kar se lahko kaže kot kratka sapa, neredno bitje srca, utrujenost ali bolečine v prsnem košu; kopičenje tekočine okoli srca; vnetje mrene, ki obdaja srce
- vnetje trebušne slinavke; vnetje želodca; rana, ki nastane na notranji strani želodčne sluznice ali zgornjem delu tankega črevesa
- zadebeljena, včasih luskasta kožna rašča; majhne kožne bulice, bule ali razjede na koži; spremembe barve las/dlak
- vnetje ovojnice, ki obdaja kite
- vnetje ledvic
- zvišanje vrednosti amilaze (encima, ki razgrajuje škrob)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
- bolezen, imenovana hemofagocitna limfohistiocitoza, pri kateri imunski sistem tvori preveliko število celic, ki se borijo proti okužbi, imenovanih histiociti in limfociti, kar lahko povzroči različne simptome; vnetni odziv na rdeče krvne celice; občutek šibkosti, omotičnosti, kratke sape ali bleda koža (znaki majhnega števila rdečih krvnih celic, verjetno zaradi vrste anemije, imenovane čista aplazija rdečih krvnih celic)
- zmanjšano delovanje obščitnične žleze, kar se lahko kaže kot mišični krči ali spazmi, utrujenost in šibkost
- začasno vnetje živcev, ki povzroča bolečino, šibkost in paralizo v okončinah (Guillain-Barréjev sindrom); vnetje možganov, kar se lahko kaže kot zmedenost, zvišana telesna temperatura, težave s spominom ali napadi krčev (encefalitis); bolečina, odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost v rokah in nogah; težave z mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, urinsko inkontinenco, težavami z uriniranjem in zaprtostjo (mielitis); otekanje

vidnega živca, kar lahko povzroči izgubo vida na enem ali obeh očesih, bolečino pri premikanju oči in/ali izgubo barvnega vida (optični nevritis); vnetje ovojnice hrbtenjače in možganov, kar se lahko kaže kot otrdelost vratu, glavobol, zvišana telesna temperatura, preobčutljivost oči na svetlobo, slabost ali bruhanje (meningitis)
- vnetje krvnih žil
- luknja v tankem črevesu
- vnetje žolčnih izvodil
- srbenje, kožni mehurji, luščenje kože ali rane na koži in/ali razjede v ustih ali nosni sluznici, grlu ali na področju spolovil (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza); občutljive, rdeče podkožne bulice
- bolezen, pri kateri imunski sistem napade žleze, ki proizvajajo tekočine v telesu, kot so solze in slina (Sjögrenov sindrom)
- vnetje sečnega mehurja, ki se lahko kaže kot pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha

V kliničnih študijah zdravljenja s pembrolizumabom v kombinaciji s kemoterapijo so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic; zmanjšano število belih krvnih celic (nevtrofilcev); zmanjšano število trombocitov (večja nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam)
- zmanjšano delovanje ščitnice
- znižanje kalija v krvi; manjši občutek lakote
- težave s spanjem
- vnetje živcev, kar povzroči odrevenelost, šibkost, mravljinčenje ali pekočo bolečino v rokah in nogah; glavobol
- kratka sapa; kašelj
- driska; bruhanje; občutek siljenja na bruhanje (navzea); bolečine v trebuhu; zaprtost
- izpadanje las/dlak; srbenje; kožni izpuščaj
- bolečina v mišicah in kosteh; boleči sklepi
- občutek utrujenosti; neobičajna utrujenost ali šibkost; zvišana telesna temperatura
- zvišana raven jetrnega encima alanin-aminotransferaza v krvi; zvišana raven jetrnega encima aspartat-aminotransferaza v krvi

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- okužba pljuč
- zmanjšano število belih krvnih celic (nevtrofilcev) z zvišano telesno temperaturo; zmanjšano število belih krvnih celic (levkocitov, limfocitov)
- reakcije, povezane z infundiranjem zdravila
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajata nadledvični žlezi; vnetje ščitnice; prekomerno delovanje ščitnice
- znižanje natrija ali kalcija v krvi
- omotica; spremenjeno okušanje; pomanjkanje energije
- suho oko
- nenormalen srčni ritem
- visok krvni tlak
- vnetje pljuč
- vnetje črevesa; vnetje želodca; suha usta
- vnetje jeter
- rdeč, dvignjen izpuščaj, včasih z mehurji; vnetje kože; aknam podobne težave kože; suha, srbeča koža
- bolečina, bolečnost ali občutljivost mišic; bolečine v rokah ali nogah; boleči in otekli sklepi
- nenadna okvara ledvic
- otekanje; gripi podobna bolezen; mrzlica
- zvišanje bilirubina v krvi; zvišana raven jetrnega encima alkalna fosfataza v krvi; nenormalni izvidi preiskav delovanja ledvic; zvišanje kalcija v krvi

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- povečano število belih krvnih celic (eozinofilcev)
- vnetje žleze hipofize, ki se nahaja na možganskem dnu
- sladkorna bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo
- vnetje možganov, ki se lahko kaže kot zmedenost, zvišana telesna temperatura, težave s spominom ali krči (encefalitis); epileptični napad
- vnetje srčne mišice, kar se lahko kaže kot kratka sapa, neredno bitje srca, utrujenost ali bolečine v prsnem košu; kopičenje tekočine okoli srca; vnetje mrene, ki obdaja srce
- vnetje krvnih žil
- vnetje trebušne slinavke; rana, ki nastane na notranji strani želodčne sluznice ali zgornjem delu tankega črevesa
- zadebeljena, včasih luskasta kožna rašča; razbarvane lise na koži; majhne kožne bulice, bule ali razjede na koži
- vnetje ovojnice, ki obdaja kite
- vnetje ledvic; vnetje sečnega mehurja, ki se lahko kaže kot pogosto in/ali boleče uriniranje, nujna potreba po uriniranju, kri v urinu, bolečina ali pritisk v spodnjem delu trebuha
- zvišanje vrednosti amilaze (encima, ki razgrajuje škrob)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
- vnetni odgovor proti rdečim krvnim celicam in trombocitom
- bolezen imunskega sistema, ki lahko prizadene pljuča, kožo, oči in/ali bezgavke (sarkoidoza)
- zmanjšano delovanje obščitnične žleze, kar se lahko kaže kot mišični krči ali spazmi, utrujenost in šibkost
- stanje, pri katerem mišice postanejo oslabele in se zlahka utrudijo; začasno vnetje živcev, ki povzroča bolečino, šibkost in paralizo v okončinah (Guillain-Barréjev sindrom); otekanje vidnega živca, kar lahko povzroči izgubo vida na enem ali obeh očesih, bolečino pri premikanju oči in/ali izgubo barvnega vida (optični nevritis)
- vnetje oči; boleče, razdražljive, srbeče ali rdeče oči; neprijetna občutljivost za svetlobo; videnje pik
- luknja v tankem črevesu
- vnetje žolčnih izvodil
- srbenje, kožni mehurji, luščenje kože ali rane na koži in/ali razjede v ustih ali nosni sluznici, grlu ali na področju spolovil (Stevens-Johnsonov sindrom); občutljive, rdeče podkožne bulice; spremembe barve las/dlak
- bolezen, pri kateri imunski sistem napade žleze, ki proizvajajo tekočine v telesu, kot so solze in slina (Sjögrenov sindrom)

V kliničnih študijah pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- okužbe sečil (pogostejše uriniranje in bolečina pri odvajanju urina)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic
- zmanjšano delovanje ščitnice
- manjši občutek lakote
- glavobol; spremenjeno okušanje
- visok krvni tlak
- kratka sapa; kašelj
- driska; bolečina v trebuhu; občutek siljenja na bruhanje (navzea); bruhanje; zaprtost
- kožni izpuščaj; srbenje
- bolečina v sklepih; bolečina v mišicah in kosteh; bolečina, bolečnost ali občutljivost mišic; bolečine v rokah ali nogah
- občutek utrujenosti; neobičajna utrujenost ali šibkost; otekanje; zvišana telesna temperatura
- zvišanje vrednosti lipaze (encim, ki razgrajuje maščobe); zvišana raven jetrnih encimov v krvi; nenormalni izvidi preiskav delovanja ledvic

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- okužba pljuč
- zmanjšano število belih krvnih celic (nevtrofilcev, limfocitov, levkocitov); zmanjšano število trombocitov (večja nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam)
- reakcija, povezana z infundiranjem zdravila
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajata nadledvični žlezi; prekomerno delovanje ščitnice; vnetje ščitnice
- znižanje natrija, kalija ali kalcija v krvi
- težave s spanjem
- omotica; vnetje živcev, ki povzroči odrevenelost, šibkost, mravljinčenje ali pekočo bolečino v rokah in nogah; pomanjkanje energije
- suho oko
- motnje srčnega ritma
- vnetje pljuč
- vnetje črevesa; vnetje trebušne slinavke; vnetje želodca; suha usta
- vnetje jeter
- rdeč, dvignjen izpuščaj, včasih z mehurji; vnetje kože; suha koža; aknam podobne kožne težave; izpadanje las/dlak
- boleči in otekli sklepi
- vnetje ledvic
- gripi podobna bolezen; mrzlica
- zvišane vrednosti amilaze (encima, ki razgrajuje škrob); zvišan bilirubin v krvi; zvišanje ravni jetrnega encima alkalna fosfataza v krvi; zvišanje kalcija v krvi

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- povečano število belih krvnih celic (eozinofilcev)
- vnetje žleze hipofize, ki se nahaja na možganskem dnu
- sladkorna bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo
- stanje, pri katerem postanejo mišice šibke in se zlahka utrudijo; vnetje možganov, ki se lahko kaže kot zmedenost, zvišana telesna temperatura, težave s spominom ali napadi krčev (encefalitis)
- vnetje oči; bolečina, draženje, srbenje ali pordelost oči; neprijetna občutljivost za svetlobo; videnje pik
- vnetje srčne mišice, ki se lahko kaže kot kratka sapa, neredno bitje srca, utrujenost ali bolečine v prsnem košu; kopičenje tekočine okoli srca
- vnetje krvnih žil
- rana, ki nastane na notranji strani želodčne sluznice ali zgornjem delu tankega črevesa
- suha, srbeča koža; zadebeljena, včasih luskasta kožna rašča; razbarvane lise na koži; majhne kožne bulice, bule ali razjede; spremembe barve las/dlak
- vnetje ovojnice, ki obdaja kite

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
- zmanjšano delovanje obščitnične žleze, kar se lahko kaže kot mišični krči ali spazmi, utrujenost in šibkost
- otekanje vidnega živca, kar lahko povzroči izgubo vida na enem ali obeh očesih, bolečino pri premikanju oči in/ali izgubo barvnega vida (optični nevritis)
- luknja v tankem črevesu
- srbenje, kožni mehurji, luščenje kože ali rane na koži in/ali razjede v ustih ali nosni sluznici, grlu ali na področju spolovil (toksična epidermalna nekroliza ali Stevens-Johnsonov sindrom)
- bolezen, pri kateri imunski sistem napade žleze, ki proizvajajo tekočine v telesu, kot so solze in slina (Sjögrenov sindrom)
- vnetje sečnega mehurja, ki se lahko kaže s pogostim in/ali bolečim uriniranjem, nujno potrebo po uriniranju, krvjo v urinu, bolečino ali pritiskom v spodnjem delu trebuha

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi

neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila KEYTRUDA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viale poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj. Razredčene raztopine ne smete zamrzniti. Če ni uporabljena takoj, sta kemična in fizikalna stabilnost zdravila KEYTRUDA med uporabo dokazani za 96 ur na temperaturi 2 °C do 8 °C. V 96 urah je lahko zdravilo do 6 ur na sobni temperaturi (25 °C ali manj). Če so viale in/ali intravenske vrečke shranjene v hladilniku, jih morate pustiti, da pred uporabo dosežejo sobno temperaturo.

Neporabljenega ostanka raztopine za infundiranje ne shranite za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo KEYTRUDA
Učinkovina je pembrolizumab.

Ena viala s 4 ml vsebuje 100 mg pembrolizumaba.
En ml koncentrata vsebuje 25 mg pembrolizumaba.

Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila KEYTRUDA in vsebina pakiranja
Zdravilo KEYTRUDA je bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina, pH 5,2-5,8.
Na voljo je v škatlah, ki vsebujejo eno stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Proizvajalec
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@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

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in dajanje infuzije

- Viale ne stresajte.
- Pustite, da se viala ogreje na sobno temperaturo (25 °C ali manj).
- Pred redčenjem je viala s tekočino lahko do 24 ur zunaj hladilnika (temperatura 25 °C ali manj).
- Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Koncentrat je bistra ali nekoliko opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če opazite vidne delce, vialo zavrzite.
- Potrebno količino do 4 ml (100 mg) koncentrata povlecite iz viale in jo prenesite v intravensko vrečko, ki vsebuje natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) ali glukozo 50 mg/ml (5 %), da pripravite razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 1 do 10 mg/ml. Vsaka viala vsebuje prekomerno polnitev 0,25 ml (celotna vsebina na vialo 4,25 ml) za zagotovitev dobljene količine 4 ml koncentrata. Raztopino premešajte s previdnim obračanjem.
- Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj. Razredčene raztopine ne smete zamrzniti. Če ni uporabljena takoj, sta kemična in fizikalna stabilnost zdravila KEYTRUDA med uporabo dokazani za 96 ur na temperaturi 2 °C do 8 °C. V 96 urah je lahko zdravilo do 6 ur na sobni temperaturi (25 °C ali manj). Če so viale in/ali intravenske vrečke shranjene v hladilniku, jih morate pustiti, da pred uporabo dosežejo sobno temperaturo. V razredčeni raztopini so lahko vidni prosojni do beli beljakovinski delci. Raztopino za infundiranje aplicirajte intravensko v 30 minutah; skozi sterilen, nepirogen, 0,2 do 5 µm linijski ali dodatni filter, ki minimalno veže beljakovine.
- Tega zdravila po isti infuzijski liniji ne dajajte skupaj z drugimi zdravili.
- Zdravilo KEYTRUDA je samo za enkratno uporabo. Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavrzite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.