

▼ Овој лек е предмет на дополнителен надзор. Тоа ќе овозможи брза идентификација на нови безбедносни информации. Ги молиме здравствените лица да пријават какви било претпоставени несакани реакции на лекот. Видете го делот 4.8 за да дознаете како да ги пријавите несаканите реакции.

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

KEYTRUDA 50 mg прашок за концентрат за раствор за инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала со прашок содржи 50 mg пембролизумаб.

По реконституцијата, 1 mL концентрат содржи 25 mg пембролизумаб.

Пембролизумаб е хуманизирано моноклонално антитело против програмирана клеточна смрт - 1 (PD-1) (IgG4/каппа изотип со стабилизирачка измена на секвенца во Fc регијата) создадено во оваријални клетки на кинески хрчак со рекомбинантна ДНК технологија.

За целосната листа на ексципиенси, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за концентрат за раствор за инфузија.

Бел до беложолтеникав лиофилизиран прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

KEYTRUDA како монотерапија е индициран за лекување на напреден (неоперабилен или метастатски) меланом кај возрасни лица.

KEYTRUDA како монотерапија е индициран за адјувантно лекување на возрасни лица со меланом од III стадиум и вклученост на лимфните јазли кои биле подложени на целосна ресекција (видете го делот 5.1).

KEYTRUDA како монотерапија е индициран како прва линија на третман на метастатски неситноклеточен белодробен карцином (NSCLC) кај возрасни лица чии тумори покажуваат PD-L1 со скор на пропорција на тумор (TPS=tumour proportion score) $\geq 50\%$ без позитивни туморски мутации на рецепторот за епидермален фактор за раст (EGFR=epidermal growth factor receptor) или на киназа на анапластичен лимфом (ALK=anaplastic lymphoma kinase).

KEYTRUDA, во комбинација со пеметрексед и хемотерапија со платина, е индициран како прва линија на третман на метастатски несквамозен NSCLC кај возрасни лица чии тумори немаат позитивни мутации на EGFR или ALK.

KEYTRUDA, во комбинација со карбоплатин и паклитаксел или карбоплатин и наб-паклитаксел, е индициран како прва линија на третман на метастатски сквамозен NSCLC кај возрасни лица.

KEYTRUDA како монотерапија е индициран за третман на локално напреден или метастатски неситноклеточен белодробен карцином (NSCLC) кај возрасни лица чии тумори покажуваат PD-L1 со скор на пропорција на тумор (TPS) $\geq 1\%$ и кои примале најмалку еден претходен режим со



Handwritten signature in blue ink.

хемотерапија. Пациентите со позитивни мутации на тумор на EGFR или на ALK исто така требало да примаат целна терапија пред да примаат KEYTRUDA.

KEYTRUDA како монотерапија е индициран за третман на возрасни пациенти со релапсен или рефракторен класичен Ходкин лимфом (Hodgkin lymphoma - cHL) кои имале неуспешна трансплантација на автологни матични клетки (ASCT) и брентуксимаб ведотин (BV), или кои се несоодветни за трансплантација и немале успех со BV.

KEYTRUDA како монотерапија е индициран за третман на локално напреден или метастатски уротелијален карцином кај возрасни лица кои примале претходна хемотерапија која содржи платина (видете го делот 5.1).

KEYTRUDA како монотерапија е индициран за третман на локално напреден или метастатски уротелијален карцином кај возрасни лица кои не се соодветни за хемотерапија која содржи цисплатин и чии тумори го изразуваат PD-L1 со комбиниран позитивен резултат (CPS) ≥ 10 (видете дел 5.1).

KEYTRUDA како монотерапија е индициран за третман на повторлив или метастатски карцином на сквамозни клетки на главата и вратот (HNSCC) кај возрасни лица чии тумори го изразуваат PD-L1 со скор на пропорција на тумор (TPS) $\geq 50\%$ и прогресираат, или по хемотерапија која содржи платина (видете дел 5.1).

KEYTRUDA, во комбинација со акситиниб, е индициран како прва линија на третман на напреден ренален карцином (renal cell carcinoma - RCC) кај возрасни лица (видете го делот 5.1).

4.2 Дозирање и метод на давање на лекот

Третманот мора да биде отпочнат и надгледуван од лекари специјалисти со искуство во лекување на ракот.

PD-L1 тестирање за пациенти со NSCLC, уротелијален карцином или HNSCC

Тестирањето за експресија на туморот на PD-L1 со користење на валидиран тест се препорачува за пациенти со NSCLC. Кај пациентите со NSCLC чии тумори имаат висока експресија на PD-L1, треба да се земат предвид ризикот од несакани реакции при комбинирана терапија во однос на монотерапијата со пембролизумаб и соодносот корист/ризик на комбинираната терапија да се оценува на индивидуална основа (видете ги деловите 4.1, 4.4, 4.8 и 5.1).

Пациентите со претходно нелекуван уротелијален карцином или HNSCC треба да бидат селектирани за третманот врз основа на експресијата на туморот на PD-L1 потврдено со валиден тест (видете го делот 5.1).

Дозирање

Препорачаната доза од KEYTRUDA како монотерапија е или 200 mg на секои 3 недели или 400 mg на секои 6 недели кои се даваат како интравенска инфузија во период од 30 минути.

Препорачаната доза од KEYTRUDA како дел од комбинирана терапија е 200 mg на секои 3 недели кои се даваат како интравенска инфузија во период од 30 минути.

Пациентите треба да бидат лекувани со KEYTRUDA до прогресија на болеста или до неприфатлива токсичност. Биле забележани атипични одговори (т.е. почетно минливо зголемување на големината на туморот или мали нови лезии во рамките на првите неколку месеци проследени со смалување на туморот). Се препорачува продолжување на третманот за клинички стабилните пациенти со почетен доказ за прогресија на болеста се додека не се потврди прогресијата на болеста.



За адјувантно лекување на меланом, KEYTRUDA треба да се дава до повторување на болеста, неприфатлива токсичност или во времетраење до една година.

Одложување или прекин на дозата (видете го исто така делот 4.4)

Табела 1: Препорачани модификации на третманот со KEYTRUDA

Несакани реакции поврзани со имунитетот	Сериозност	Модификација на третманот
Пневмонитис	2 степен	Одложување додека несаканите реакции не се подобрат до 0-1 степен*
	3 или 4 степен, или повторлив од 2 степен	Трајно прекинување
Колитис	2 или 3 степен	Одложување додека несаканите реакции не се подобрат до 0-1 степен*
	4 степен, или повторлив од 3 степен	Трајно прекинување
Нефритис	2 степен со креатинин $> 1,5$ до ≤ 3 пати од горната граница од нормалата (ULN)	Одложување додека несаканите реакции не се подобрат до 0-1 степен*
	≥ 3 степен со креатинин > 3 пати од ULN	Трајно прекинување
Ендокринопатии	Симптоматичен хипофизитис Дијабетес Тип 1 поврзан со хипергликемија од ≥ 3 степен (глукоза > 250 mg/dL или $> 13,9$ mmol/L) или поврзан со кетоацидоза Хипертиреоидизам од ≥ 3 степен	Одложување додека несаканите реакции не се подобрат до 0-1 степен* За пациентите со ендокринопатија од 3 или 4 степен која се подобрила до 2 степен или пониско и е контролирана со хормонска замена, доколку е индицирано, продолжувањето на пембролизумаб може да се земе предвид по постепено намалување на кортикостероидите, доколку е потребно. Во спротивно, третманот треба да се прекине. Хипотиреоидизмот може да се регулира со заменска терапија без прекинување на третманот.
Хепатитис ЗАБЕЛЕШКА: за пациентите со ренален карцином (RCC) кои се лекуваат со пембролизумаб во комбинација со акситиниб со покачувања на ензимите на црниот дроб, видете ги упатствата за дозирање кои следуваат по оваа табела.	2 степен со аспартат аминотрансфераза (AST) или аланин аминотрансфераза (ALT) > 3 до 5 пати од ULN или вкупен билирубин $> 1,5$ до 3 пати од ULN	Одложување додека несаканите реакции не се подобрат до 0-1 степен*
	≥ 3 степен со AST или ALT > 5 пати ULN или вкупен билирубин > 3 пати ULN	Трајно прекинување
	Во случај на метастаза на црниот дроб со покачување од основата на 2 степен на AST или ALT, хепатитисот со AST или ALT се зголемува за $\geq 50\%$ и трае ≥ 1 недела	Трајно прекинување
Реакции на кожата	3 степен или претпоставен Стивенс-Джонсон синдром (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN)	Одложување додека несаканите реакции не се подобрат до 0-1 степен*



	4 степен или потврден SJS или TEN	Трајно прекинување
Други несакани реакции поврзани со имунитетот	Врз основа на сериозноста и типот на реакцијата (2 степен или 3 степен)	Одложување додека несаканите реакции не се подобрат до 0-1 степен*
	Миокардитис од 3 или 4 степен Енцефалитис од 3 или 4 степен Синдром на Џулијан-Баре од 3 или 4 степен	Трајно прекинување
	4 степен или повторлив 3 степен	Трајно прекинување
Реакции поврзани со инфузијата	3 или 4 степен	Трајно прекинување

Забелешка: степените на токсичност се во согласност со Критериумите за вообичаена терминологија за несакани дејства на Националниот институт за канцер (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Верзија 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Ако токсичноста поврзана со третманот не се подобри до степен 0-1 во рок од 12 недели по последната доза од KEYTRUDA, или ако дозирањето со кортикостероидите не може да се редуцира до ≤ 10 mg преднизон или еквивалентно на ден во период од 12 недели, KEYTRUDA треба трајно да се прекине.

Безбедноста на повторно отпочнување на терапијата со пембролизумаб кај пациенти кои претходно имале миокардитис поврзан со имунитетот не е позната.

KEYTRUDA, како монотерапија или како комбинирана терапија, треба трајно да се прекине при несакани реакции поврзани со имунитетот од 4 степен или повторливи од 3 степен, доколку не е поинаку назначено во табела 1.

За хематолошка токсичност од 4 степен, само кај пациентите со cHL, KEYTRUDA треба да се одложи додека несаканите реакции не се подобрат до 0-1 степен.

KEYTRUDA во комбинација со акситиниб кај ренален карцином (RCC)

За пациентите со ренален карцином (RCC) кои се лекуваат со KEYTRUDA во комбинација со акситиниб, видете го Збирниот извештај за особините на лекот (SmPC) во поглед на дозирањето со акситиниб. Кога се користи во комбинација со пембролизумаб, може да се земе предвид покачување на дозата од акситиниб над почетната доза од 5 mg на интервали од шест недели или подолго (видете го делот 5.1).

При покачувања на ензимите на црниот дроб, кај пациенти со ренален карцином (RCC) кои се лекуваат со KEYTRUDA во комбинација со акситиниб:

- Ако ALT или AST ≥ 3 пати од ULN но < 10 пати од ULN без истовремено вкупниот билирубин да биде ≥ 2 пати од ULN, подеднакво KEYTRUDA и акситиниб треба да бидат одложени сè додека ваквите несакани реакции не се подобрат до степен 0-1. Може да се земе предвид терапија со кортикостероиди. Може да се земе предвид повторен обид со единечен лек или последователен повторен обид и со двата лека по подобрувањето. Доколку повторниот обид е со акситиниб, може да се земе предвид редуцирање на дозата според Збирниот извештај за особините на лекот за акситиниб.
- Ако ALT или AST ≥ 10 пати од ULN или > 3 пати од ULN со истовремено вкупниот билирубин да биде ≥ 2 пати од ULN, подеднакво KEYTRUDA и акситиниб треба трајно да бидат прекинати и може да се земе предвид терапија со кортикостероиди.

На пациентите кои се лекуваат со KEYTRUDA мора да им биде дадена Картичка за известување на пациентот и да бидат информирани за ризиците од KEYTRUDA (видете го исто така и внатрешното упатство).

Специјални популации
Постари лица



Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти ≥ 65 години (видете го делот 5.1). Податоците од пациентите ≥ 65 години се премногу ограничени за да се изведат заклучоци за популацијата со cHL (видете го делот 5.1). Податоците од монотерапијата со пембролизумаб кај пациенти со ресециран меланом од III стадиум, од пембролизумаб во комбинација со акситиниб кај пациенти со напреден ренален карцином (RCC) и од комбинацијата со хемотерапија кај пациенти со метастатски NSCLC на возраст ≥ 75 години се ограничени (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Бубрежно нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата за пациенти со слабо до умерено бубрежно нарушување. KEYTRUDA не е проучуван кај пациенти со тешко бубрежно нарушување (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Нарушување на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата за пациенти со слабо нарушување на црниот дроб. KEYTRUDA не е проучуван кај пациенти со умерено до тешко нарушување на црниот дроб (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Очен меланом

Има ограничени податоци за безбедноста и ефикасноста на KEYTRUDA кај пациенти со очен меланом (видете го делот 5.1).

Скор на перформанс-статус според ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2

Пациентите со скор на перформанс-статусот според ECOG ≥ 2 биле исклучени од клиничките испитувања за меланом, NSCLC, cHL и HNSCC (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на KEYTRUDA кај деца под 18-годишна возраст сè уште не се утврдени. Моментално достапните податоци се опишани во деловите 4.8, 5.1 и 5.2.

Метод на давање на лекот

KEYTRUDA треба да се дава преку интравенска инфузија во период од 30 минути. KEYTRUDA не смее да се дава како интравенска инјекција или болусна инјекција.

За употребата во комбинација, видете го Збирниот извештај за особините на лекот за пропратните терапии. Кога се дава KEYTRUDA како дел од комбинација со интравенска хемотерапија, прво треба да се даде KEYTRUDA.

За инструкции за реконституција и разредување на лекот пред да биде даден, видете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на кој било од ексципиентите наведени во делот 6.1

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, името и бројот на серијата на лекот кој се аплицира треба да бидат јасно евидентирани.

Проценка на PD-L1 статусот

При проценката на PD-L1 статусот на туморот, важно е да се одбере добро валидирана и стабилна методологија за да се минимизираат лажно-негативни или лажно-позитивни одредувања.



Несакани реакции поврзани со имунитетот

Несаканите реакции поврзани со имунитетот, вклучувајќи ги и тешките и фаталните случаи, се појавиле кај пациентите кои го примале пембролизумаб. Повеќето несакани реакции поврзани со имунитетот кои се појавиле во текот на третманот со пембролизумаб биле реверзибилни и поминале при прекини на пембролизумаб, давање кортикостероиди и/или супортивна нега.

Несакани реакции поврзани со имунитетот исто така се појавиле по последната доза од пембролизумаб. Несакани реакции поврзани со имунитетот кои влијаат на повеќе од еден телесен систем може да се јават истовремено.

За претпоставените несакани реакции поврзани со имунитетот, треба да се обезбеди адекватна евалуација за да се потврди етиологијата или за да се исклучат други причини. Врз основа на тежината на несаканата реакција, пембролизумаб треба да се одложи од употреба и да се дадат кортикостероиди. Со подобрување до степен ≤ 1 , треба да се започне постепено намалување на кортикостероидите и да трае во период од најмалку 1 месец. Врз основа на ограничените податоци од клиничките студии кај пациенти чии несакани реакции поврзани со имунитетот не можеле да бидат контролирани со употреба на кортикостероиди, треба да се земе предвид давање на други системски имunosупресиви.

Пембролизумаб може повторно да се започне во рок од 12 недели од последната доза со KEYTRUDA ако несаканата реакција остане на степен ≤ 1 , а дозата од кортикостероид е редуцирана до ≤ 10 mg преднизон или еквивалентно на него на ден.

Пембролизумаб мора трајно да се прекине за секоја несакана реакција поврзана со имунитетот од 3 степен која повторно се појавува и за секоја токсичност на несакана реакција поврзана со имунитетот од 4 степен, освен за ендокринопатии кои се контролираат со заменски хормони (видете ги деловите 4.2 и 4.8).

Пневмонитис поврзан со имунитетот

Бил пријавен пневмонитис кај пациентите кои го примале пембролизумаб (видете го делот 4.8). Пациентите треба да бидат следени за знаци и симптоми на пневмонитис. Претпоставениот пневмонитис треба да се потврди со радиографско снимање и да се исклучат другите причини. Треба да се дадат кортикостероиди за настани од степен ≥ 2 (почетна доза од 1-2 mg/kg/ден преднизон или еквивалентно на него проследено со постепено намалување); пембролизумаб треба да се одложи од употреба при пневмонитис од 2 степен, а трајно да се прекине за 3 степен, 4 степен или повторлив пневмонитис од 2 степен (видете го делот 4.2).

Колитис поврзан со имунитетот

Бил пријавен колитис кај пациентите кои го примале пембролизумаб (видете го делот 4.8). Пациентите треба да бидат следени за знаци и симптоми на колитис и да се исклучат другите причини. Треба да се дадат кортикостероиди за настани од степен ≥ 2 (почетна доза од 1-2 mg/kg/ден преднизон или еквивалентно на него проследено со постепено намалување); пембролизумаб треба да се одложи од употреба при колитис од 2 степен или 3 степен, а трајно да се прекине за колитис од 4 степен (видете го делот 4.2). Треба да биде земен предвид потенцијалниот ризик од гастроинтестинална перфорација.

Хепатитис поврзан со имунитетот

Бил пријавен хепатитис кај пациентите кои го примале пембролизумаб (видете го делот 4.8). Пациентите треба да бидат следени за промени во функцијата на црниот дроб (на почетокот од третманот, периодично во текот на третманот и како што е индицирано врз основа на клиничката евалуација) и симптоми на хепатитис и да се исклучат другите причини. Треба да се дадат кортикостероиди (почетна доза од 0,5-1 mg/kg/ден (за настани од 2 степен) и 1-2 mg/kg/ден (за настани од степен ≥ 3) преднизон или еквивалентно на него проследено со постепено намалување) и, врз основа на сериозноста на покачувањата на ензимите на црниот дроб, пембролизумаб треба да се одложи од употреба или да се прекине (видете го делот 4.2).

Нефритис поврзан со имунитетот



Бил пријавен нефритис кај пациентите кои го примале пембролизумаб (видете го делот 4.8). Пациентите треба да бидат следени за промени во бубрежната функција и да се исклучат другите причини за бубрежна дисфункција. Треба да се дадат кортикостероиди за настани од степен ≥ 2 (почетна доза од 1-2 mg/kg/ден преднизон или еквивалентно на него проследено со постепено намалување) и, врз основа на сериозноста на покачувањата на креатининот, пембролизумаб треба да се одложи од употреба при нефритис од 2 степен, а трајно да се прекине за нефритис од 3 степен или 4 степен (видете го делот 4.2).

Ендокринопатии поврзани со имунитетот

Биле забележани тешки ендокринопатии, вклучувајќи хипофизитис, дијабетес мелитус тип 1, дијабетична кетоацидоза, хипотироидизам и хипертироидизам при третманот со пембролизумаб.

Во случаите на ендокринопатии поврзани со имунитетот може да биде неопходна долготрајна хормонска заменска терапија.

Бил пријавен хипофизитис кај пациентите кои го примале пембролизумаб (видете го делот 4.8). Пациентите треба да бидат следени за знаци и симптоми на хипофизитис (вклучувајќи и хипопитуитаризам и секундарна адренална инсуфициенција) и да се исклучат другите причини. Треба да се дадат кортикостероиди за лекување на секундарната адренална инсуфициенција и треба да се даде друга хормонска замена како што е клинички индицирано, а пембролизумаб треба да се одложи од употреба при симптоматскиот хипофизитис сè додека настанот не е контролиран со хормонска замена. Продолжувањето на пембролизумаб може да се земе предвид, по постепено намалување на кортикостероидите, доколку е потребно (видете го делот 4.2). Треба да се следат функцијата на хипофизата и хормонските нивоа за да се осигура соодветна хормонска замена.

Бил пријавен дијабетес мелитус тип 1, вклучувајќи и дијабетична кетоацидоза, кај пациентите кои го примале пембролизумаб (видете го делот 4.8). Пациентите треба да бидат следени за хипергликемија или други знаци и симптоми на дијабетес. Треба да се даде инсулин за дијабетес тип 1, а пембролизумаб треба да се одложи од употреба во случаи на хипергликемија од 3 степен сè додека не се постигне метаболична контрола (видете го делот 4.2).

Биле пријавени нарушувања на тироидата, вклучувајќи хипотироидизам, хипертироидизам и тироидитис кај пациентите кои го примале пембролизумаб и може да се појават во секое време во текот на третманот. Хипотироидизмот е почесто пријавуван кај пациенти со HNSCC кои претходно имале терапија со зрачење. Пациентите треба да бидат следени за промени во функцијата на тироидата (на почетокот на третманот, периодично во текот на третманот и како што е индицирано врз основа на клиничката евалуација) и за клинички знаци и симптоми на нарушувања на тироидата. Справувањето со хипотироидизмот може да биде со заменска терапија без прекин на третманот и без кортикостероиди. Справувањето со хипертироидизмот може да биде симптоматско. Пембролизумаб треба да се одложи од употреба при хипертироидизам од степен ≥ 3 до опоравување до степен ≤ 1 . За пациентите со хипертироидизам од 3 степен или 4 степен кои имале подобрување до 2 степен или пониско, може да се земе предвид продолжување со пембролизумаб, по постепено намалување на кортикостероидите, доколку е потребно (видете ги деловите 4.2 и 4.8). Треба да се следат функцијата на тироидата и хормонските нивоа за да се осигура соодветна хормонска замена.

Кожни несакани реакции поврзани со имунитетот

Биле пријавени тешки кожни реакции поврзани со имунитетот кај пациенти кои го примале пембролизумаб (видете го делот 4.8). Пациентите треба да бидат следени за претпоставени тешки кожни реакции и да се исклучат други причини. Врз основа на тежината на несаканата реакција, пембролизумаб треба да се одложи од употреба или трајно да се прекине, а треба да се дадат кортикостероиди (видете го делот 4.2).

Биле пријавени случаи на Стивенс-Џонсон синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) кај пациенти кои го примале пембролизумаб (видете го делот 4.8). При знаци или



симптоми на SJS или TEN, пембролизумаб треба да се одложи од употреба, а пациентите треба да бидат упатени на специјализирано одделение за проценка и лекување. Доколку SJS или TEN се потврди, пембролизумаб треба трајно да се прекине (видете го делот 4.2).

Потребна е претпазливост кога се зема предвид употребата на пембролизумаб кај пациент кој претходно доживеал тешка или животнo-загрозувачка кожна несакана реакција во претходен третман со други имуностимулаторни препарати против рак.

Други несакани реакции поврзани со имунитетот

Биле пријавени следните дополнителни клинички важни, несакани реакции поврзани со имунитетот во клиничките испитувања или во пост-маркетиншките искуства: увеитис, артритис, миозитис, миокардитис, панкреатитис, Џулијан-Бареов синдром, синдром на мијастенија, хемолитичка анемија, саркоидоза и енцефалитис (видете ги деловите 4.2 и 4.8).

Врз основа на тежината на несаканата реакција, пембролизумаб треба да се одложи од употреба и да се дадат кортикостероиди.

Пембролизумаб може повторно да се започне во рок од 12 недели од последната доза со KEYTRUDA ако несаканата реакција остане на степен ≤ 1 , а дозата од кортикостероид е редуцирана до ≤ 10 mg преднизон или еквивалентно на него на ден.

Пембролизумаб мора трајно да се прекине за секоја несакана реакција поврзана со имунитетот од 3 степен која повторно се појавува и за секоја несакана реакција поврзана со имунитетот од 4 степен (видете ги деловите 4.2 и 4.8).

Било пријавено отфрлање на трансплантиран цврст орган во пост-маркетиншка околност кај пациенти лекувани со инхибитори на PD-1. Третманот со пембролизумаб може да го зголеми ризикот од отфрлање кај приматели на трансплантиран цврст орган. Користа од третманот со пембролизумаб наспроти ризикот од можно отфрлање на органот треба да се земат предвид кај овие пациенти.

Компликации на алогенетска хематопоетичка трансплантација на матични клетки (HSCT)

Алогенетска HSCT по терапија со пембролизумаб.

Биле забележани случаи на болеста калем-против-домаќин (GVHD) и венооклузивна болест на црниот дроб (VOD) кај пациенти со класичен Хоџкинов лимфом подложени на алогенетска HSCT по претходна изложеност на пембролизумаб. Сè додека не станат достапни дополнителни податоци, треба внимателно да се земе предвид потенцијалната корист од HSCT и можноиот зголемен ризик од компликации поврзани со трансплантацијата од еден случај до друг (видете го делот 4.8).

Алогенетска HSCT пред терапија со пембролизумаб

Кај пациенти со историја на алогенетска HSCT по терапија со пембролизумаб биле пријавени акутна GVHD, вклучително фатална GVHD. Кај пациентите кај кои се јавила GVHD по нивната трансплантацијата постапка може да имаат зголемен ризик за GVHD по третманот со пембролизумаб. Да се земе предвид користа од терапијата со пембролизумаб наспроти ризикот од можна GVHD кај пациенти со историја на алогенетска HSCT.

Реакции поврзани со инфузијата

Биле пријавени тешки реакции поврзани со инфузијата, вклучувајќи и хиперсензитивност и анафилакса, кај пациентите кои го примале пембролизумаб (видете го делот 4.8). При тешките реакции поврзани со инфузијата, инфузијата треба да се прекине, а пембролизумаб треба трајно да се прекине (видете го делот 4.2). Пациентите со слаба до умерена реакција на инфузијата може да продолжат да го примаат пембролизумаб со внимателно следење; може да се земе предвид премедикација со антипиретик и антихистамин.

Претпазливост специфична за болеста



Употреба на пембролизумаб кај пациенти со уротелијален карцином кои претходно примале хемотерапија која содржи платина

Лекарите треба да го земат предвид одложеното започнување на ефектите од пембролизумаб пред да го отпочнат лекувањето кај пациенти со послаби прогностички особини и/или агресивна болест. Кај уротелијален канцер, бил забележан поголем број на смртност во рок од 2 месеци кај пембролизумаб во споредба со хемотерапија (видете го делот 5.1). Факторите поврзани со рана смртност биле брзо прогресираща болест на претходна терапија со платина и метастази на црниот дроб.

Употреба на пембролизумаб кај уротелијален карцином за пациенти кои се сметаат несоодветни за хемотерапија која содржи цисплатин и кај оние чии тумори го изразуваат PD-L1 со CPS ≥ 10

Основната линија и прогностичките карактеристики на болеста од популацијата на студијата KEYNOTE-052 вклучувале удел на пациенти соодветни за комбинација базирана на карбоплатин за кои користа е оценета во споредбена студија и пациенти соодветни за моно-хемотерапија за кои нема на располагање рандомизирани податоци. Дополнително, нема достапни податоци за безбедноста и ефикасноста кај пациентите со понежно здравје (на пр. перформанс-статус 3 според ECOG) кои се сметаат несоодветни за хемотерапија. Во отсуство на овие податоци, пембролизумаб треба да се употребува со претпазливост кај оваа популација по внимателно разгледување на потенцијалниот ризик-корист на индивидуална основа.

Употреба на пембролизумаб како прва линија на третман кај пациенти со NSCLC

Општо земено, било забележано дека зачестеноста на несакани реакции кај терапијата на комбинација со пембролизумаб е повисока отколку кај монотерапијата со пембролизумаб или само со хемотерапија, рефлектирајќи ги придонесите на секоја од овие компоненти (видете ги деловите 4.2 и 4.8). Не е достапна директна споредба на пембролизумаб кога се употребува во комбинација со хемотерапија во однос на монотерапијата со пембролизумаб.

Лекарите треба да ја земат предвид рамнотежата помеѓу користа и ризикот од достапните опции на лекување (монотерапија со пембролизумаб или пембролизумаб во комбинација со хемотерапија) пред да го започнат лекувањето кај претходно нелекувани пациенти со неситноклеточен белодробен карцином чии што тумори имаат експресија PD-L1.

Податоците за ефикасноста и безбедноста од пациенти на возраст ≥ 75 години се ограничени. Кај пациентите на возраст ≥ 75 години, комбинираната терапија со пембролизумаб треба да се користи со претпазливост по внимателно разгледување на потенцијалната корист/ризик на индивидуална основа (видете го делот 5.1).

Употреба на пембролизумаб за адјувантно лекување на пациенти со меланом

Бил забележан тренд кон зголемена зачестеност на тешки и сериозни несакани реакции кај пациенти на возраст ≥ 75 години. Податоците за безбедноста на пембролизумаб во адјувантни околности на меланом кај пациенти на возраст ≥ 75 години се ограничени.

Употреба на пембролизумаб во комбинација со акситиниб како прва линија на третман на пациенти со ренален карцином (RCC)

Кога пембролизумаб се дава со акситиниб, биле пријавени покачувања повисоки од очекуваните фреквенции од степен 3 и 4 на ALT и AST кај пациентите со напреден ренален карцином (RCC) (видете го делот 4.8). Ензимите на црниот дроб треба да бидат проверувани пред отпочнување на лекувањето и периодично во текот на лекувањето. Може да се земе предвид почеста проверка на ензимите на црниот дроб во споредба кога лековите се користат како монотерапија. Треба да се следат упатствата за справување со лекувањето за двата лека (видете го делот 4.2 и проверете го Збирниот извештај за особините на лекот за акситиниб).

Пациенти исклучени од клиничките испитувања

Пациентите со следниве состојби биле исклучени од клиничките испитувања: активни метастази на централниот нервен систем (ЦНС), ECOG PS ≥ 2 (освен за уротелијален карцином и ренален карцином (RCC)); пациенти инфицирани со ХИВ, хепатитис Б или хепатитис Ц;



активна системска автоимуна болест; интерстицијална болест на белите дробови; претходен пневмонитис за кој била потребна системска терапија со кортикостероиди; историја на тешка хиперсензитивност на друго моноклонално антителио; кои примаат имуносупресивна терапија и историја на тешки несакани реакции поврзани со имунитетот од лекувањето со ипилимумаб, дефинирано како каква било токсичност од 4 степен или токсичност од 3 степен за која е потребен третман со кортикостероиди ($> 10 \text{ mg/ден}$ преднизон или еквивалентно на него) за повеќе од 12 недели. Пациентите со активни инфекции биле исклучени од клиничките испитувања и од нив било побарано да ја излекуваат инфекцијата пред да го примаат пембролизумаб. Пациентите со активни инфекции кои се појавуваат во текот на третманот со пембролизумаб се подобриле со соодветна медицинска терапија. Пациентите со клинички значителни бубрежни абнормалности (креатинин $> 1,5 \times \text{ULN}$) или абнормалности на црниот дроб (билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$, ALT, AST $> 2,5 \times \text{ULN}$ во отсуство на метастази на црниот дроб) на основната линија биле исклучени од клиничките испитувања, па според тоа, информациите се ограничени кај пациентите со тешки бубрежни нарушувања и умерени до тешки нарушувања на црниот дроб.

За субјектите со релапсен или рефракторен класичен Ходкин лимфом, ограничени се клиничките податоци за употребата на пембролизумаб кај пациенти кои не се соодветни за ASCT од други причини освен неуспехот со спасувачка хемотерапија (видете го делот 5.1).

По внимателно разгледување на потенцијалниот зголемен ризик, пембролизумаб може да се употребува со соодветно медицинско справување кај овие пациенти.

Картичка за известување на пациентот

Сите кои го препишуваат KEYTRUDA мора да бидат запознаени со Информациите за лекарот и Упатствата за справување. Лицето кое го препишува мора со пациентот да ги дискутира ризиците од терапијата со KEYTRUDA. Пациентот ќе биде снабден со Картичка за известување на пациентот со секое препишување на лекот.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Не се спроведени формални фармакокинетички студии за интеракција на лекови со пембролизумаб. Бидејќи пембролизумаб се прочистува од циркулацијата преку катаболизам, не се очекуваат лек-лек интеракции во метаболизмот.

Употребата на системски кортикостероиди или имуносупресиви пред започнувањето на пембролизумаб треба да се избегнува поради нивната потенцијална интерференција со фармакодинамската активност и ефикасност на пембролизумаб. Сепак, системските кортикостероиди или други имуносупресиви може да се употребуваат по започнувањето на пембролизумаб за лекување на несакани реакции поврзани со имунитетот (видете го делот 4.4). Кортикостероидите може исто така да се употребуваат како премедикација, кога пембролизумаб се користи во комбинација со хемотерапија, како антиеметичка профилакса и/или за да се ублажат несаканите реакции поврзани со хемотерапијата.

4.6 Фертилност, бременост и лактација

Жени со потенцијал да забременат

Жените со потенцијал да забременат треба да користат ефективна контрацепција во текот на третманот со пембролизумаб и најмалку 4 месеци по последната доза со пембролизумаб.

Бременост

Нема податоци за употребата на пембролизумаб кај бремени жени. Не биле спроведени репродуктивни студии со животни со пембролизумаб; сепак, кај моделите на бременост на глодари, се покажала блокада на сигнализирање на PD-L1 со која се прекинува толеранцијата на фетусот и резултира во зголемена загуба на фетусот (видете го делот 5.3). Овие резултати индицираат потенцијален ризик, врз основа на неговиот механизам на дејство, дека давањето на пембролизумаб во текот на бременоста може да му наштети на фетусот, вклучувајќи и



зголемени стапки на абортус и мртвородени. Хуманите имуноглобулини G4 (IgG4) се познати дека ја преминуваат плаценталната бариера; според тоа, бидејќи е IgG4, пембролизумаб има потенцијал да биде пренесен од мајката на фетусот во развој. Пембролизумаб не треба да се употребува во текот на бременоста доколку клиничката состојба на жената не бара лекување со пембролизумаб.

Доење

Не е познато дали пембролизумаб се излачува во човечкото млеко. Бидејќи е познато дека антителата може да се излачуваат во човечкото млеко, не може да се исклучи ризикот врз новороденчињата/бебињата. Треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине пембролизумаб, земајќи ја предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со пембролизумаб за жената.

Фертилност

Нема достапни клинички податоци за можните ефекти на пембролизумаб врз фертилноста. Немало забележливи ефекти кај машките и женските репродуктивни органи кај мајмуни врз основа на 1-месечни и 6-месечни студии за токсичност на повторена доза (видете го делот 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракувањето со машини

Пембролизумаб може да има мало влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Бил пријавен замор по давањето на пембролизумаб (видете го делот 4.8).

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Пембролизумаб е најчесто поврзан со несакани реакции поврзани со имунитетот. Повеќето од нив, вклучувајќи и тешки реакции, биле отстранети по отпочнување на соодветна медицинска терапија или повлекување на пембролизумаб (видете „Опис на одредени несакани реакции“ подолу).

Безбедноста на пембролизумаб како монотерапија била оценувана кај 4,948 пациенти со напреден меланом, ресециран меланом од III стадиум (адјувантна терапија), NSCLC, cHL, уротелијален карцином, или HNSCC преку четири дози (2 mg/kg на секои 3 недели, 200 mg на секои 3 недели или 10 mg/kg на секои 2 или 3 недели) во клинички студии. Зачестеностите кои се вклучени подолу и во табела 2 се базираат на сите пријавени несакани реакции на лекот, без оглед на оценката на истражувачот за причината. Во оваа популација на пациенти, средното време на забележување било 7,3 месеци (опсег: 1 ден до 31 месец), а најчестите несакани реакции со пембролизумаб биле замор (34,1%), исип (22,7%), гадење (21,7%), дијареа (21,5%) и пруритус (20,2%). Повеќето од пријавени несакани реакции при монотерапијата биле со тежина од 1 или 2 степен. Најсериозните несакани реакции биле реакции поврзани со имунитетот и тешки реакции поврзани со инфузијата (видете го делот 4.4).

Безбедноста на пембролизумаб во комбинација со хемотерапија била оценувана кај 791 пациент со NSCLC кои примале 200 mg, 2 mg/kg или 10 mg/kg пембролизумаб на секои 3 недели, во клинички студии. Зачестеностите кои се вклучени подолу и во табела 2 се базирани на сите пријавени несакани реакции на лекот, без оглед на оценката на истражувачот за причината. Во оваа популација на пациенти, најчестите несакани реакции биле гадење (49%), анемија (48%), замор (38%), констипација (34%), дијареа (31%), неутропенија (29%) и намален апетит (28%). Инциденцата на несакани реакции од 3-5 степен била 67% за комбинираната терапија со пембролизумаб и 66% само со хемотерапија.

Безбедноста на пембролизумаб во комбинација со акситиниб била оценувана во клиничка студија кај 429 пациенти со напреден ренален карцином (RCC) кои примале 200 mg пембролизумаб на секои 3 недели и 5 mg акситиниб два пати дневно. Кај оваа популација на пациенти, најчестите несакани реакции биле дијареа (54%), хипертензија (45%), замор (38%), хипотироидизам (35%), намален апетит (30%), синдром на палмарно-плантарна



еритродизестезија (28%), гадење (28%), покачена ALT (27%), покачена AST (26%), дисфонија (25%), кашлица (21%) и констипација (21%). Инциденците на несакани реакции од 3-5 степен биле 76% за комбинираната терапија со пембролизумаб и 71% само со сунитиниб.

Табеларна листа на несакани реакции

Несаканите реакции забележани во клиничките студии на пембролизумаб како монотерапија или во комбинација со хемотерапија или други лекаства против тумор, или пријавени од пост-маркетиншката употреба на пембролизумаб се наведени во табела 2. Несаканите реакции за кои е познато дека се јавуваат при пембролизумаб или хемотерапиите дадени самостојно, може да се појават во текот на третманот со комбинација од овие лекови, дури и ако овие реакции не биле пријавени во клиничките испитувања со комбинирана терапија. Овие реакции се прикажани преку системска класификација на органи и според зачестеност. Зачестеноста е дефинирана како: многу вообичаени ($\geq 1/10$); вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$) и непознати (не може да бидат проценети од достапните податоци). Во рамки на секое групирање на зачестеноста, несаканите реакции се прикажани по редослед на опаѓање на сериозноста.

Табела 2: Несакани реакции кај пациенти лекувани со пембролизумаб*



	Монотерапија	Комбинација со хемотерапија	Комбинација со акситиниб
Инфекции и инфестации			
Вообичаени	пневмонија	пневмонија	пневмонија
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			
Многу вообичаени	анемија	неутропенија, анемија, тромбоцитопенија	
Вообичаени	тромбоцитопенија, лимфопенија	фебрилна неутропенија, леукопенија, лимфопенија	анемија, неутропенија, леукопенија, тромбоцитопенија
Невообичаени	неутропенија, леукопенија, еозинофилија	еозинофилија	лимфопенија, еозинофилија
Ретки	имунолошка тромбоцитопенична пурпура, хемолитичка анемија, чиста еритроцитна аплазија, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза		
Нарушувања на имунолошкиот систем			
Вообичаени	реакција поврзана со инфузијата ^a	реакција поврзана со инфузијата ^a	реакција поврзана со инфузијата ^a
Невообичаени	саркоидоза		
Непознати	отфрлање на трансплантиран цврст орган		
Ендокринолошки нарушувања			
Многу вообичаени	хипотироидизам ^b		хипертироидизам, хипотироидизам ^b
Вообичаени	хипертироидизам	хипотироидизам, хипертироидизам	хипофизитис ^c , тироидитис ^d , адrenalна инсуфициенција
Невообичаени	хипофизитис ^c , тироидитис ^d , адrenalна инсуфициенција,	хипофизитис ^c , тироидитис, адrenalна инсуфициенција	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			
Многу вообичаени	намален апетит	намален апетит	намален апетит
Вообичаени	хипонатремија, хипокалемија, хипокалцемија	хипонатремија, хипокалемија, хипокалцемија	хипокалемија, хипонатремија, хипокалцемија
Невообичаени	дијабетес мелитус тип 1 ^e	дијабетес мелитус тип 1	дијабетес мелитус тип 1 ^e
Психијатриски нарушувања			
Вообичаени	несоница	несоница	несоница
Нарушувања на нервниот систем			
Многу вообичаени	главоболка	зашеметеност, периферна невропатија, дисгеузија, главоболка	главоболка, дисгеузија



Вообичаени	зашеметеност, периферна невропатија, летаргија, дисгеузија	летаргија	зашеметеност, летаргија, периферна невропатија
Невообичаени	епилепсија	епилепсија	синдром на мијастенија ^g
Ретки	Џулијан-Бареов синдром ^f , синдром на мијастенија ^g , менингитис (асептичен), енцефалитис		
Нарушувања на очите			
Вообичаени	суви очи	суви очи	суви очи
Невообичаени	увеитис ^h		увеитис ^h
Ретки	Вогт-Којанаги-Харада синдром		
Срцеви нарушувања			
Вообичаени	срцева аритмија [†] (вклучувајќи атријална фибрилација)	срцева аритмија [†] (вклучувајќи атријална фибрилација)	срцева аритмија [†] (вклучувајќи атријална фибрилација)
Невообичаени	перикардијален излив, перикардитис	перикардијален излив, перикардитис	миокардитис
Ретки	миокардитис		
Васкуларни нарушувања			
Многу вообичаени			хипертензија
Вообичаени	хипертензија	хипертензија	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			
Многу вообичаени	диспнеја, кашлица	диспнеја, кашлица	диспнеја, кашлица, дисфонија
Вообичаени	пневмонитис ⁱ	пневмонитис ⁱ	пневмонитис ⁱ
Гастроинтестинални нарушувања			
Многу вообичаени	дијареа, абдоминална болка ^j , гадење, повраќање, констипација	дијареа, гадење, повраќање, констипација, абдоминална болка ^j	дијареа, абдоминална болка ^j , гадење, повраќање, констипација
Вообичаени	колитис ^k , сува уста	колитис ^k , сува уста	колитис ^k , сува уста
Невообичаени	панкреатитис ^l	панкреатитис ^l	панкреатитис ^l
Ретки	перфорација на тенкото црево		
Хепатобилијарни нарушувања			
Вообичаени		хепатитис ^m	хепатитис ^m
Невообичаени	хепатитис ^m		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			
Многу вообичаени	исип ⁿ , пруритус ^o	исип ⁿ , алопеција, пруритус ^o	синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезија, исип ⁿ , пруритус ^o
Вообичаени	тешки кожни реакции ^p , еритем, витилиго ^q , сува кожа, алопеција, егзема, дерматитис во форма на акни	тешки кожни реакции ^p , еритем, дерматитис во форма на акни, сува кожа	тешки кожни реакции ^p , дерматитис во форма на акни, дерматитис, сува кожа, алопеција, егзема, еритем



Невообичаени	лихеноидна кератоза [†] , псориаза, дерматитис, папули, промени во бојата на косата	псориаза, дерматитис, екзема, промени во бојата на косата, лихеноидна кератоза, папули, витилиго [‡]	промени во бојата на косата, лихеноидна кератоза [†] , папули, псориаза, витилиго [‡]
Ретки	токсична епидермална некролиза, Стивенс-Джонсон синдром, еритема нодозум		
Нарушувања на мускулноскелетното и сврзното ткиво			
Многу вообичаени	мускулноскелетна болка [§] , артралгија	мускулноскелетна болка [§] , артралгија	мускулноскелетна болка [§] , артралгија, болка во екстремитетите
Вообичаени	болка во екстремитетите, миозитис [†] , артритис [‡]	миозитис [†] , болка во екстремитетите, артритис [‡]	миозитис [†] , артритис [‡] , теносиновитис [§]
Невообичаени	теносиновитис [§]	теносиновитис [§]	
Бубрежни и уринарни нарушувања			
Вообичаени		нефритис [§] , акутна бубрежна повреда	акутна бубрежна повреда, нефритис [§]
Невообичаени	нефритис [§]		
Општи нарушувања и состојби на местото на давање на лекот			
Многу вообичаени	замор, астенија, едем [§] , пирексија	замор, астенија, едем [§] , пирексија	замор, астенија, пирексија
Вообичаени	болест слична на грип, морници	морници, болест слична на грип	едем [§] , болест слична на грип, морници
Испитувања			
Многу вообичаени		покачена аланин аминотрансфераза, покачен креатинин во крвта	покачена аланин аминотрансфераза, покачена аспартат аминотрансфераза, покачен креатинин во крвта
Вообичаени	покачена аспартат аминотрансфераза, покачена аланин аминотрансфераза, хиперкалцемија, покачена алкална фосфатаза во крвта, покачен билирубин во крвта, покачен креатинин во крвта	покачена аспартат аминотрансфераза, хиперкалцемија, покачена алкална фосфатаза во крвта	покачена алкална фосфатаза во крвта, покачен билирубин во крвта
Невообичаени	покачена амилаза	покачена амилаза, покачен билирубин во крвта	покачена амилаза

* Зачестеноста на несаканите реакции прикажана во табела 2 може да не е целосно припишана само на пембролизумаб туку може да содржи и придонес од основната болест или од други медицински производи кои се користат во комбинација.

[†]Базирано на стандарден прашалник вклучувајќи брадиаритмии и тахикардии.

Следните термини претставуваат група на поврзани настани кои опишуваат медицинска состојба отколку единствен настан.

- реакција поврзана со инфузијата (хиперсензитивност на лекот, анафилактичка реакција, анафилактична реакција, хиперсензитивност и синдром на ослободување на цитокин)
- хипотироидизам (миксодем)
- хипофизитис (хипопитуитаризам)
- тироидитис (автоимун тироидитис и тироидни нарушувања)
- дијабетес мелитус тип 1 (дијабетична кетоацидоза)
- Џулијан-Бареов синдром (аксонална невропатија и демиелинизирачка полиневропатија)
- синдром на мијастенија (мијастенија гравис, вклучувајќи и влошување на болеста)



- h. увеитис (иритис и иридоциклитис)
- i. пневмонитис (интерстицијална болест на белите дробови)
- j. абдоминална болка (абдоминална нелагодност, горна абдоминална болка и долна абдоминална болка)
- k. колитис (микроскопски колитис, ентероколитис, хеморагичен ентероколитис и автоимун колитис)
- l. панкреатитис (автоимун панкреатитис и акутен панкреатитис)
- m. хепатитис (автоимун хепатитис, хепатитис поврзан со имунитетот и повреда на црниот дроб предизвикана од лекот)
- n. исип (еритематозен исип, фоликуларен исип, генерализиран исип, макуларен исип, макуло-папуларен исип, папуларен исип, пруритски исип, везикуларен исип и генитален исип)
- o. пруритус (уртикарија, папуларна уртикарија, генерализиран пруритус и генитален пруритус)
- p. тешки кожни реакции (булозен дерматитис, ексфолијативен дерматитис, еритем мултиформе, ексфолијативен исип, пемфигус, некроза на кожата, токсична ерупција на кожата и степен ≥ 3 од следното: акутна фебрилна неутрофилна дерматоза, контузија, декубитус улцер, дерматитис во форма на псоријаза, ерупција од лекот, жолтица, пемфигоид, пруритус, генерализиран пруритус, исип, еритематозен исип, генерализиран исип, макуло-папуларен исип, пруритичен исип, пустуларен исип и кожна лезија)
- q. витилиго (депигментација на кожата, хипопигментација на кожата и хипопигментација на очните капаци)
- г. лихеноидна кератоза (лихен планус и лихен склерозус)
- s. мускулноскелетна болка (мускулноскелетна нелагодност, болка во грбот, мускулноскелетна вкочанетост, мускулноскелетна болка во градите и тортиколис/искривен врат)
- t. миозитис (мијалгија, миопатија, ревматска полимијалгија и рабдомиолиза)
- u. артритис (отекување на зглобовите, полиартритис и зглобна ефузија)
- v. теносиновитис (тендонитис, синовитис и болка во тетивите)
- w. нефритис (автоимун нефритис, тубулоинтерстицијален нефритис и бубрежна инсуфициенција, акутна бубрежна инсуфициенција или акутна бубрежна повреда со доказ за нефритис, нефротичен синдром)
- x. едем (периферен едем, генерализиран едем, преполнетост со течност, задржување на течности, едем на очни капаци и едем на усни, едем на лице, локализиран едем и периорбитален едем)

Опис на одредени несакани реакции

Податоците за следните несакани реакции поврзани со имунитетот се засновани на пациенти кои го примале пембролизумаб преку четири дози (2 mg/kg на секои 3 недели, 10 mg/kg на секои 2 или 3 недели, или 200 mg на секои 3 недели) во клинички студии (видете го делот 5.1). Упатствата за справување за овие несакани реакции се опишани во делот 4.4.

Несакани реакции поврзани со имунитетот (видете го делот 4.4)

Пневмонитис поврзан со имунитетот

Пневмонитис се појавил кај 182 (3,7%) пациенти, вклучувајќи ги случаите од 2, 3, 4 или 5 степен кај 78 (1,6%), 48 (1,0%), 9 (0,2%) и 7 (0,1%) пациенти, поединечно, кои го примале пембролизумаб. Средното време на отпочнување на пневмонитис било 3,7 месеци (во опсег од 2 дена до 21,3 месеци). Средното времетраење било 1,9 месеци (во опсег од 1 ден до 17,2+ месеци). Пневмонитисот почесто се појавувал кај пациентите со историја на претходно торакално зрачење (8,1%) отколку кај пациентите кои претходно не биле подложени на торакално зрачење (3,3%). Пневмонитисот довел до прекинување на пембролизумаб кај 75 (1,5%) пациенти. Пневмонитисот бил отстранет кај 101 пациент, 2 со секвели.

Кај пациентите со NSCLC, пневмонитис се појавил кај 107 (4,9%), вклучувајќи случаи од 2, 3, 4 или 5 степен кај 39 (1,8%), 30 (1,4%), 10 (0,5%) и 9 (0,4%), поединечно. Кај пациентите со NSCLC, пневмонитис се појавил кај 8,1% со историја на претходно торакално зрачење.

Колитис поврзан со имунитетот

Колитис се појавил кај 97 (2,0%) пациенти, вклучувајќи ги случаите од 2, 3 или 4 степен кај 28 (0,6%), 56 (1,1%) и 3 (<0,1%) пациенти, поединечно, кои го примале пембролизумаб. Средното време на отпочнување на колитис било 3,8 месеци (во опсег од 7 дена до 20,2 месеци). Средното времетраење било 1,2 месеци (во опсег од 1 ден до 8,7+ месеци). Колитисот довел до прекинување на пембролизумаб кај 28 (0,6%) пациенти. Колитисот бил отстранет кај 75 пациенти, 1 со секвели.

Хепатитис поврзан со имунитетот

Хепатитис се појавил кај 39 (0,8%) пациенти, вклучувајќи ги случаите од 2, 3 или 4 степен кај 1 (0,1%), 26 (0,5%) и 4 (<0,1%), пациенти, поединечно, кои го примале пембролизумаб. Средното време на отпочнување на хепатитис било 2,8 месеци (во опсег од 8 дена до 21,4 месеци). Средното времетраење било 1,1 месеци (во опсег од 1 ден до 20,9+ месеци). Хепатитисот довел



до прекинување на пембролизумаб кај 14 (0,3%) пациенти. Хепатитисот бил отстранет кај 27 пациенти.

Нефритис поврзан со имунитетот

Нефритис се појавил кај 17 (0,3%) пациенти, вклучувајќи ги случаите од 2, 3 или 4 степен кај 3 (0,1%), 12 (0,2%) и 1 (<0,1%) пациенти, поединечно, кои го примале пембролизумаб како монотерапија. Средното време на отпочнување на нефритис било 5,1 месеци (во опсег од 12 дена до 12,8 месеци). Средното времетраење било 1,8 месеци (во опсег од 6 дена до 10,5+ месеци). Нефритисот довел до прекинување на пембролизумаб кај 7 (0,1%) пациенти. Нефритисот бил отстранет кај 9 пациенти, 1 со секвели. Кај пациентите со несквамозен NSCLC лекувани со пембролизумаб во комбинација со пеметрексед и хемотерапија со платина (n=488), инциденцата на нефритис била 1,4% (сите степени) со 0,8% од 3 степен и 0,4% од 4 степен.

Ендокринопатии поврзани со имунитетот

Хипофизитис се појавил кај 32 (0,6%) пациенти, вклучувајќи ги случаите од 2, 3 или 4 степен кај 13 (0,3%), 15 (0,3%) и 1 (<0,1%) пациенти, поединечно, кои го примале пембролизумаб. Средното време на отпочнување на хипофизитис било 5,3 месеци (во опсег од 1 ден до 17,7 месеци). Средното времетраење било 1,7 месеци (во опсег од 3 дена до 18,1+ месеци). Хипофизитисот довел до прекинување на пембролизумаб кај 8 (0,2%) пациенти. Хипофизитисот бил отстранет кај 9 пациенти, 7 со секвели.

Хипертироидизам се појавил кај 197 (4,0%) пациенти, вклучувајќи ги случаите од 2 или 3 степен кај 52 (1,1%) и 5 (0,1%) пациенти, поединечно, кои го примале пембролизумаб. Средното време на отпочнување на хипертироидизам било 1,4 месеци (во опсег од 1 ден до 21,9 месеци). Средното времетраење било 1,7 месеци (во опсег од 4 дена до 15,5+ месеци). Хипертироидизмот довел до прекинување на пембролизумаб кај 3 (0,1%) пациенти. Хипертироидизмот бил отстранет кај 152 (77,2%) пациенти, 1 со секвели.

Хипотиroidизам се појавил кај 514 (10,4%) пациенти, вклучувајќи случаи од 2 или 3 степен кај 377 (7,6%) и 7 (0,1%) пациенти, поединечно, кои го примале пембролизумаб. Средното време на отпочнување на хипотиroidизам било 3,5 месеци (во опсег од 1 ден до 18,9 месеци). Средното времетраење не било постигнато (во опсег од 2 дена до 29,9+ месеци). Два пациенти (<0,1%) го прекинале пембролизумаб поради хипотиroidизам. Хипотиroidизмот бил отстранет кај 107 (20,8%) пациенти, 9 со секвели. Кај пациентите со cHL (n=241) инциденцата на хипотиroidизам била 14,1% (од сите степени) со 0,4% од 3 степен. Кај пациентите со HNSCC (n=609), инциденцата на хипотиroidизам била 15,1% (од сите степени) со 0,5% од 3 степен.

Кожни несакани реакции поврзани со имунитетот

Тешки кожни реакции поврзани со имунитетот се појавиле кај 66 (1,3%) пациенти, вклучувајќи ги случаите од 2, 3 или 5 степен кај 6 (0,1%), 48 (1,0%) и 1 (<0,1%) пациент, поединечно, кои го примале пембролизумаб. Средното време на отпочнување на тешките кожни реакции било 3,2 месеци (во опсег од 4 дена до 19,4 месеци). Средното времетраење било 1,6 месеци (во опсег од 1 ден до 16,1+ месеци). Тешките кожни реакции довеле до прекинување на пембролизумаб кај 5 (0,2%) пациенти. Тешките кожни реакции биле отстранети кај 46 пациенти.

Биле забележани ретки случаи на SJS и TEN, а некои од нив и со фатален исход (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Компликации на алогенетска HSCT кај класичен Хоккин лимфом

Од 23 пациенти со cHL кои биле пратени на алогенетска HSCT по третманот со пембролизумаб, 6 пациенти (26%) развиле GVHD, од кои еден бил фатален, а 2 пациенти (9%) развиле тешка VOD на црниот дроб по условување на редуциран интензитет, од кои еден бил фатален. 23 пациенти имале средно следење од последователна алогенетска HSCT од 5,1 месеци (опсег: 0-26,2 месеци).

Покачени ензими на црниот дроб кога пембролизумаб се комбинира со акситиниб кај ренален карцином (RCC)



Во клиничка студија на претходно нелекувани пациенти со ренален карцином (RCC) кои примале пембролизумаб во комбинација со акситиниб, била забележана повеќе од очекуваното инциденца од 3 и 4 степен на покачена ALT (20%) и покачена AST (13%). Средното време на отпочнување на покачена ALT било 2,3 месеци (опсег: 7 дена до 19,8 месеци). Кај пациентите со ALT ≥ 3 пати од ULN (степен 2-4, n=116), ALT се подобрила до степен 0-1 кај 94%. Педесет и девет проценти од пациентите со покачена ALT примале системски кортикостероиди. Од пациентите кои се опоравиле, 92 (84%) повторно направиле обид или со монотерапија со пембролизумаб (3%) или со акситиниб (31%) или со двете (50%). Од овие пациенти, 55% немале повторување на ALT > 3 пати од ULN, а од тие пациенти со повторување на ALT > 3 пати од ULN, сите се подобриле. Немало настани од 5 степен поврзани со црниот дроб.

Лабораториски абнормалности

Кај пациентите лекувани со монотерапија од пембролизумаб, соодносот на пациенти кои доживеале поместување од основната линија до лабораториски абнормалности од 3 или 4 степен бил на следниот начин: 10,8% за намалени лимфоцити, 7,6% за намален натриум, 6,5% за намален хемоглобин, 5,2% за намален фосфат, 5,2% за покачена глюкоза, 2,9% за покачена алкална фосфатаза, 2,6% за покачена AST, 2,3% за покачена ALT, 2% за намален калиум, 1,8% за покачен билирубин, 1,6% за покачен калиум, 1,5% за намален албумин, 1,5% за покачен калциум, 1,4% за покачен креатинин, 1,4% за намалени крвни плочки, 1,4% за намалени неутрофили, 1,2% за намален калциум, 0,8% за покачен магнезиум, 0,6% за намалени леукоцити, 0,5% за намалена глюкоза, 0,2% за намален магнезиум и 0,2% за покачен натриум.

Кај пациентите лекувани со пембролизумаб во комбинација со хемотерапија, соодносот на пациенти кои доживеале поместување од основната линија до лабораториски абнормалности од 3 или 4 степен бил на следниот начин: 23,8% за намалени неутрофили, 20,2% за намалени лимфоцити, 16,2% за намален хемоглобин, 14,6% за намалени леукоцити, 10,3% за намалени крвни плочки, 7,9% за покачена глюкоза, 7,8% за намален фосфат, 7,4% за намален натриум, 4,6% за намален калиум, 3,7% за покачена ALT, 3,6% за покачен креатинин, 3,5% за покачена AST, 2,9% за намален калциум, 2,6% за покачен калиум, 2,5% за намален албумин, 1,7% за покачен калциум, 1,2% за покачена алкална фосфатаза, 0,9% за намалена глюкоза, 0,7% за покачен билирубин и 0,1% за покачен натриум.

Кај пациентите лекувани со пембролизумаб во комбинација со акситиниб, соодносот на пациенти кои доживеале поместување од основната линија до лабораториски абнормалности од 3 или 4 степен бил на следниот начин: 20,1% за покачена ALT, 13,2% за покачена AST, 10,8% за намалени лимфоцити, 8,9% за покачена глюкоза, 7,8% за намален натриум, 6,4% за намален фосфат, 6,2% за покачен калиум, 4,3% за покачен креатинин, 3,6% за намален калиум, 2,1% за покачен билирубин, 2,1% за намален хемоглобин, 1,7% за покачена алкална фосфатаза, 1,5% за покачен протромбин INR, 1,4% за намалени леукоцити, 1,4% за намалени крвни плочки, 1,2% за пролонгирано време на активиран парцијален тромбопластин, 1,2% за намалени неутрофили, 1,2% за покачен натриум, 0,7% за намален калциум, 0,7% за покачен калциум, 0,5% за намален албумин и 0,2% за намалена глюкоза.

Имуногеничност

Во клинички студии со пациенти лекувани со пембролизумаб 2 mg/kg на секои три недели, 200 mg на секои три недели или 10 mg/kg на секои две или три недели како монотерапија, 36 (1,8%) од 2.034 пациенти кои можеле да се оценат биле тествани и со наод на позитивни антитела кои се јавиле за време на третманот на пембролизумаб, од кои 9 (0,4%) пациенти имале неутрализирачки антитела против пембролизумаб. Немало доказ за изменет фармакокинетички или безбедносен профил со развој на антитела кои се врзуваат против пембролизумаб или неутрализирачки антитела.

Педијатриска популација

Безбедноста на пембролизумаб како монотерапија била оценувана кај 154 педијатриски пациенти со напреден меланом, лимфом, или позитивни на PD-L1 напредни, релативно или рефракторни цврсти тумори на 2 mg/kg на секои 3 недели во студијата KEYNOTE-057 од фаза I/II. Безбедносниот профил кај овие педијатриски пациенти бил генерално сличен на тој што



бил виден кај возрасните пациенти лекувани со пембролизумаб. Највообичаените несакани реакции (пријавени кај најмалку 20% од педијатриските пациенти) биле пирексија (31%), повраќање (26%), главоболка (22%), абдоминална болка (21%), анемија (21%) и констипација (20%). Повеќето несакани реакции пријавени кај монотерапијата биле со сериозност од степен 1 или 2. Шеесет и девет (44,8%) пациенти имале 1 или повеќе несакани реакции од 3 до 5 степен од кои 6 (3,9%) пациенти имале 1 или повеќе несакани реакции кои резултирале со смрт. Зачестеностите се базирани на сите пријавени несакани реакции на лекот, без оглед на оценката на истражувачот за причината.

Пријавување на претпоставени несакани реакции

Многу е важно да се пријават претпоставените несакани реакции по ставањето на лекот во промет. Тоа овозможува континуиран надзор на рамнотежата помеѓу користа и ризикот од лекот. Од здравствените лица се очекува да ги пријават претпоставените несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Нема информации за предозирање со пембролизумаб.

Во случај на предозирање, пациентите мора да бидат внимателно следени за знаци или симптоми на несакани реакции и треба да се примени соодветен симптоматски третман.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антинеопластични препарати, моноклонални антитела. АТС код: L01XC18

Механизам на дејство

KEYTRUDA е хуманизирано моноклонално антитело кое се врзува со рецепторот за програмирана клеточна смрт-1 (PD-1) и ја блокира неговата интеракција со лигандите PD-L1 и PD-L2. Рецепторот за PD-1 е негативен регулатор на активноста на Т-клетката за која се покажало дека е инволвирана во контролата на имунолошките одговори на Т-клетката. KEYTRUDA ги засилува одговорите на Т-клетката, вклучувајќи ги анти тумор одговорите, преку блокирање на PD-1 врзувањето со PD-L1 и PD-L2, кои се изразени во антиген презентирачките клетки и може да се изразени преку тумори или други клетки во микросредината на туморот.

Клиничка ефикасност и безбедност

Дозите на пембролизумаб од 2 mg/kg на секои 3 недели, 10 mg/kg на секои 3 недели и 10 mg/kg на секои 2 недели биле оценувани во клиничките студии со меланом или претходно лекуван NSCLC. Врз основа на моделирањето и симулацијата на односите помеѓу дозата и изложеноста за ефикасноста и безбедноста на пембролизумаб, нема клинички значајни разлики во ефикасноста или безбедноста помеѓу дозите од 200 mg на секои 3 недели, 2 mg/kg на секои 3 недели и 400 mg на секои 6 недели како монотерапија (видете го делот 4.2).

Меланом

KEYNOTE-006: Контролирано испитување кај пациенти со меланом кои претходно не биле лекувани со ипилимумаб

Безбедноста и ефикасноста на пембролизумаб биле испитувани во KEYNOTE-006, повеќецентрична, контролирана студија од фаза III за лекување на напреден меланом кај пациенти кои претходно не биле лекувани со ипилимумаб. Пациентите биле рандомизирани



(1:1:1) да примаат пембролизумаб 10 mg/kg на секои 2 (n=279) или 3 недели (n=277) или ипилимумаб 3 mg/kg на секои 3 недели (n=278). За пациентите со BRAF V600E мутантен меланом не било потребно да имаат примано претходна терапија со инхибитор на BRAF.

Пациентите биле лекувани со пембролизумаб сè до прогресија на болеста или неприфатлива токсичност. На клинички стабилните пациенти со почетен доказ за прогресија на болеста им било дозволено да останат на третманот сè додека не била потврдена прогресија на болеста. Оценката на статусот на туморот била направена на 12 недели, потоа на секои 6 недели до неделата 48, а потоа следела на секои 12 недели.

Од 834 пациенти, 60% биле од машки пол, 44% биле на возраст ≥ 65 години (средната возраст била 62 години [во опсег 18-89]) и 98% биле белци. Шеесет и пет проценти од пациентите имале M1c стадиум, 9% имале историја на мозочни метастази, 66% немале никаква претходна терапија, а 34% имале една претходна терапија. Триесет и еден процент имале перформанс-статус според ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) од 1, 69% имале перформанс-статус според ECOG од 0, а 32% имале покачен LDH. Биле пријавени BRAF мутации кај 302 (36%) пациенти. Помеѓу пациентите со BRAF мутантни тумори, 139 (46%) претходно биле лекувани со BRAF инхибитор.

Мерките за исходот на примарната ефикасност биле преживување без прогресија (PFS; како што е оценето со прегледот на Интегрираната радиолошка и онколошка оценка [IRO] со користење на Критериумите за оценка на одговорот кај цврсти тумори [RECIST], верзија 1.1) и сеопфатното преживување (OS). Мерките за исходот на секундарната ефикасност биле севкупна стапка на одговор (ORR) и времетраење на одговорот. Табела 3 ги резимира клучните мерки на ефикасност кај пациенти кои претходно не биле лекувани со ипилимумаб во финалната анализа изведена по минимум од 21 месец од контролата. Каплан-Мејер кривите за OS и PFS кои се базираат на финалната анализа се прикажани на сликите 1 и 2.



Табела 3: Резултати од ефикасноста во KEYNOTE-006

Крајна точка	Пембролизумаб 10 mg/kg на секои 3 недели n=277	Пембролизумаб 10 mg/kg на секои 2 недели n=279	Ипилимумаб 3 mg/kg на секои 3 недели n=278
OS			
Број (%) на пациенти со настан	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-Вредност [†]	< 0,001	< 0,001	---
Средна вредност во месеци (95% CI)	Не е постигнато (24; NA)	Не е постигнато (22; NA)	16 (14; 22)
PFS			
Број (%) на пациенти со настан	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-Вредност [†]	< 0,001	< 0,001	---
Средна вредност во месеци (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Најдобар севкупен одговор			
ORR % (95% CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Целосен одговор %	13%	12%	5%
Делумен одговор %	23%	25%	8%
Времетраење на одговор[‡]			
Средна вредност во месеци (опсег)	Не е постигнато (2,0; 22,8+)	Не е постигнато (1,8; 22,8+)	Не е постигнато (1,1+; 23,8+)
% во тек на 18 месеци	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со ипилимумаб) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

[†] Врз основа на стратифициран логаритамски тест за рангирање

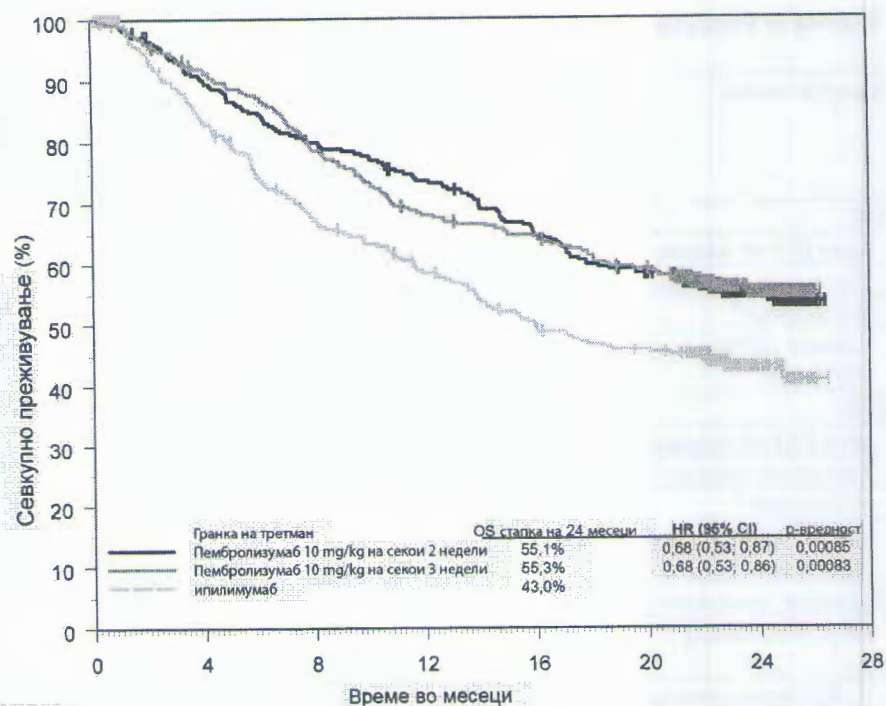
[‡] Врз основа на пациенти со најдобар севкупен одговор како потврден комплетен или делумен одговор

[§] Врз основа на Каплан-Мејер проценка

NA = не е достапно

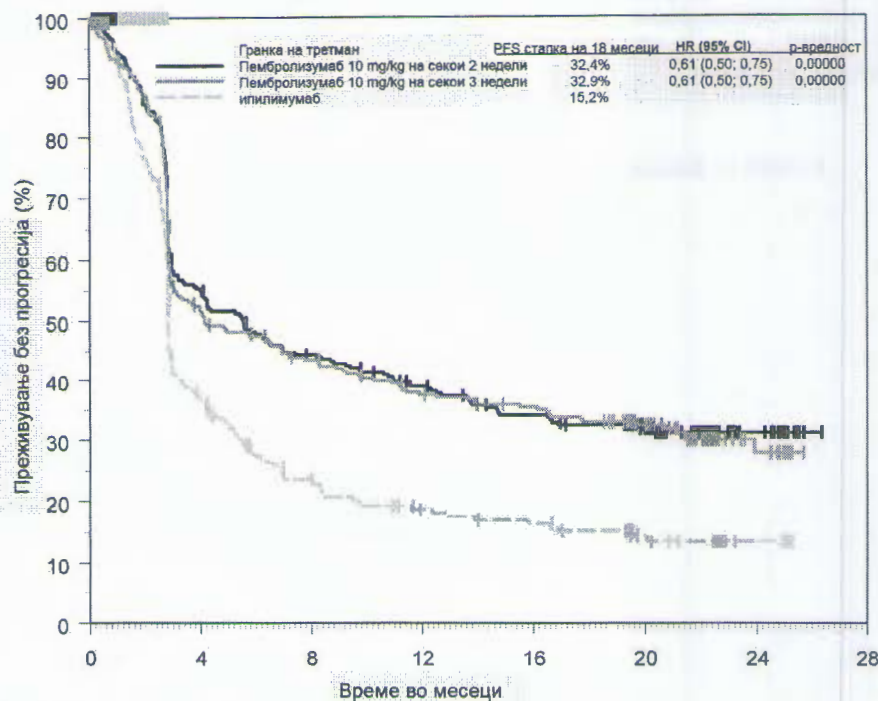
Слика 1: Каплан-Мејер крива за севкупно преживување по гранка на третман во KEYNOTE-006 (популација со намера за лекување)





Број со ризик							
Пембролизумаб 10 mg/kg на секои 2 недели:	279	249	221	202	176	156	44
Пембролизумаб 10 mg/kg на секои 3 недели:	277	251	215	184	174	156	43
ипилимумаб	278	213	170	145	122	110	28

Слика 2: Каплан-Мејер крива за преживување без прогресија по гранка на третман во KEYNOTE-006 (популација со намера за лекување)



Број со ризик							
Пембролизумаб 10 mg/kg на секои 2 недели:	279	148	116	98	82	52	16
Пембролизумаб 10 mg/kg на секои 3 недели:	277	136	111	91	84	60	13
ипилимумаб	278	88	48	34	29	16	5

KEYNOTE-002: Контролирано испитување кај пациенти со меланом кои претходно биле лекувани со ипилимумаб



Безбедноста и ефикасноста на пембролизумаб биле испитувани во KEYNOTE-002, повеќецентрична, контролирана студија за лекување на напреден меланом кај пациенти кои претходно биле лекувани со ипилимумаб и ако биле позитивни на мутант на BRAF V600, со инхибитор на BRAF или MEK. Пациентите биле рандомизирани (1:1:1) да примаат пембролизумаб во доза од 2 (n=180) или 10 mg/kg (n=181) на секои 3 недели или хемотерапија (n=179; вклучувајќи дакарбазин, темозоломид, карбоплатин, паклитаксел, или карбоплатин+паклитаксел). Студијата ги исклучила пациентите со автоимуна болест или оние кои примале имunosупресија; понатамошни критериуми на исклучување биле историја на тешки или животни загрозувачки несакани реакции поврзани со имунитетот од третманот со ипилимумаб, дефинирани како каква било токсичност од 4 степен или токсичност од 3 степен за која бил потребен третман со кортикостероид (> 10 mg/ден преднизон или еквивалентна доза) за подолго од 12 недели; несакани реакции во тек ≥ 2 степен од претходниот третман со ипилимумаб; претходна тешка хиперсензитивност на други моноклонални антители; историја на пневмонитис или интерстицијална болест на белите дробови; инфекција со ХИВ, хепатитис Б или хепатитис Ц и перформанс-статус според ECOG ≥ 2 .

Пациентите биле лекувани со пембролизумаб сè до прогресија на болеста или неприфатлива токсичност. На клинички стабилните пациенти со почетен доказ за прогресија на болеста им било дозволено да останат на третманот сè додека не била потврдена прогресија на болеста. Оценката на статусот на туморот била направена на 12 недели, потоа на секои 6 недели до неделата 48, а потоа следела на секои 12 недели. Пациентите на хемотерапија кои независно доживеале потврдена прогресија на болеста по првата закажана оценка на болеста, можеле да преминат и да примаат 2 mg/kg или 10 mg/kg пембролизумаб на секои 3 недели во двојно слепо испитување.

Од 540 пациенти, 61% биле од машки пол, 43% биле на возраст ≥ 65 години (средната возраст била 62 години [во опсег 15-89]) и 98% биле белци. Осумдесет и два проценти имале M1c стадиум, 73% имале најмалку две, а 32% од пациентите имале три или повеќе претходни системски терапии за напреден меланом. Четириесет и пет проценти имале перформанс-статус според ECOG од 1, 40% имале покачен LDH, а 23% имале BRAF мутиран тумор.

Мерките за исходот на примарната ефикасност биле преживување без прогресија (PFS) како што е оценето со прегледот од Интегрираната радиолошка и онколошка оценка (IRO) со користење на Критериумите за оценка на одговорот кај цврсти тумори (RECIST), верзија 1.1 и сеопфатното преживување (OS). Мерките за исходот на секундарната ефикасност биле севкупна стапка на одговор (ORR) и времетраење на одговорот. Табела 4 ги резимира клучните мерки за ефикасност во финалната анализа кај пациенти кои претходно биле лекувани со ипилимумаб, а Каплан-Мејер кривата за PFS е прикажана на слика 3. И двете гранки со пембролизумаб биле супериорни на хемотерапија за PFS и немало разлика помеѓу дозите на пембролизумаб. Немало статистички значајна разлика помеѓу пембролизумаб и хемотерапија во финалната анализа на OS која не била прилагодена за потенцијално збунувачките ефекти на преминување. Од пациентите кои биле рандомизирани за гранката со хемотерапија, 55% преминале и последователно го примале третманот со пембролизумаб.



Табела 4: Резултати од ефикасноста во KEYNOTE-002

Крајна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на секои 3 недели n=180	Пембролизумаб 10 mg/kg на секои 3 недели n=181	Хемотерапија n=179
PFS			
Број (%) на пациенти со настан	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-Вредност [†]	< 0,001	< 0,001	---
Средна вредност во месеци (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Број (%) на пациенти со настан	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-Вредност [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Средна вредност во месеци (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Најдобар севкупен одговор			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Целосен одговор %	3%	7%	0%
Делумен одговор %	19%	20%	5%
Времетраење на одговор			
Средна вредност во месеци (опсег)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Не е постигнато (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% во тек на 12 месеци	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со хемотерапија) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

[†] Врз основа на стратифициран логаритамски тест за рангирање

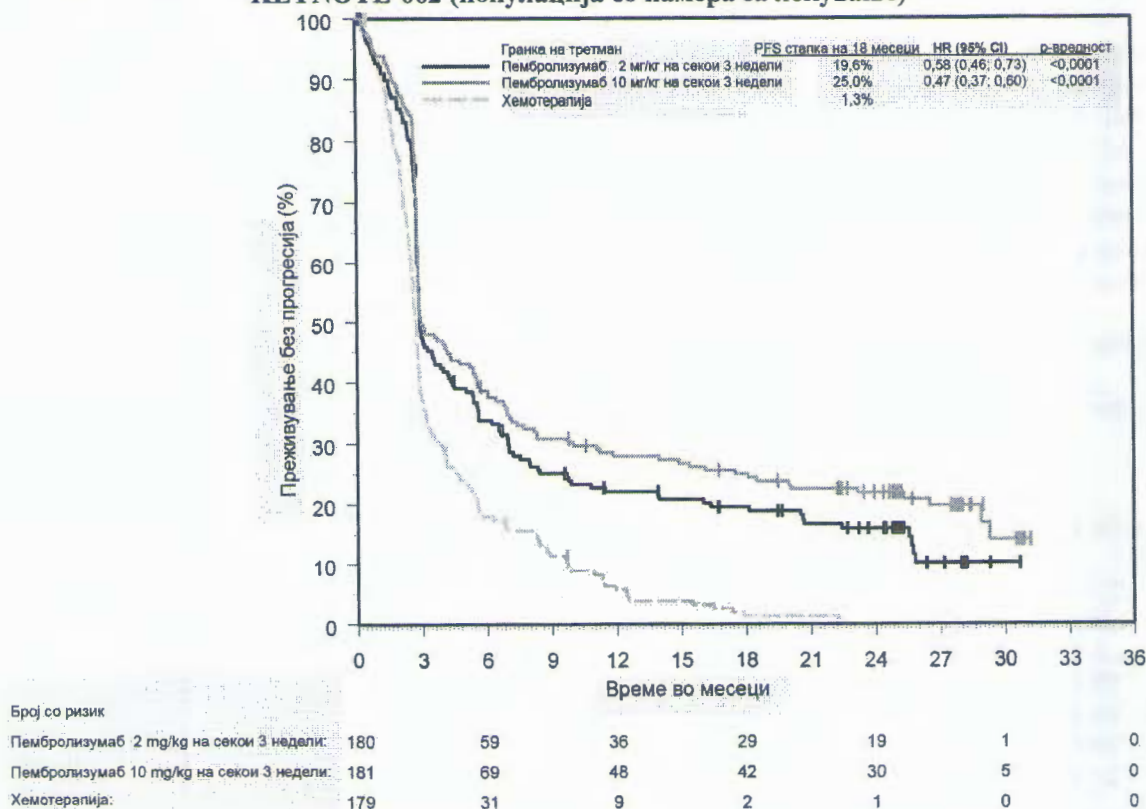
[‡] Не е статистички значајно по прилагодувањето за повеќекратност

[§] Врз основа на пациентите со најдобар севкупен одговор како потврден комплетен или делумен одговор од финалната анализа

[¶] Врз основа на Каплан-Мејер проценка



Слика 3: Каплан-Мејер крива за преживување без прогресија по гранка на третман во KEYNOTE-002 (популација со намера за лекување)



KEYNOTE-001: Студија од отворен тип кај пациенти со меланом кои претходно не биле лекувани и пациенти кои претходно биле лекувани со ипилимумаб

Безбедноста и ефикасноста на пембролизумаб за пациенти со напреден меланом биле испитувани во неконтролирана студија од отворен тип, KEYNOTE-001. Ефикасноста била оценувана за 276 пациенти од две дефинирани групи/кохорти, од кои едната вклучувала пациенти кои претходно биле лекувани со ипилимумаб (и ако биле позитивни на мутант на BRAF V600, со инхибитор на BRAF или MEK), а другата која вклучувала пациенти кои претходно не биле лекувани со ипилимумаб. Пациентите биле одредувани по случаен избор да примаат пембролизумаб во доза од 2 mg/kg на секои 3 недели или 10 mg/kg на секои 3 недели. Пациентите биле лекувани со пембролизумаб сè до прогресија на болеста или неприфатлива токсичност. На клинички стабилните пациенти со почетен доказ за прогресија на болеста им било дозволено да останат на третманот сè додека не била потврдена прогресија на болеста. Критериумите на исклучување биле слични на оние од KEYNOTE-002.

Од 89 пациенти кои примале 2 mg/kg пембролизумаб и кои претходно биле лекувани со ипилимумаб, 53% биле од машки пол, 33% биле на возраст ≥ 65 години и средната возраст била 59 години (во опсег 18-88). Сите освен два пациенти биле белци. Осумдесет и четири проценти имале M1c стадиум, а 8% од пациентите имале историја на мозочни метастази. Седумдесет проценти имале најмалку две, а 35% од пациентите имале три или повеќе претходни системски терапии за напреден меланом. Биле пријавени BRAF мутации кај 13% од студиската популација. Сите пациенти со BRAF мутантни тумори претходно биле лекувани со BRAF инхибитор.

Од 51 пациент кои примале 2 mg/kg пембролизумаб и кои претходно не биле лекувани со ипилимумаб, 63% биле од машки пол, 35% биле на возраст ≥ 65 години и средната возраст била 60 години (во опсег 35-80). Сите освен еден пациент биле белци. Шеесет и три проценти имале M1c стадиум, а 2% од пациентите имале историја на мозочни метастази. Четириесет и пет проценти немале претходни терапии за напреден меланом. Биле пријавени BRAF мутации кај



20 (39%) од пациентите. Помеѓу пациентите со BRAF мутантни тумори, 10 (50%) претходно биле лекувани со BRAF инхибитор.

Мерката за исходот на примарната ефикасност била ORR како што е оценето со независниот преглед со користење на RECIST 1.1. Мерките за исходот на секундарната ефикасност биле стапка за контрола на болеста (DCR; вклучувајќи комплетен одговор, делумен одговор и стабилна болест), времетраење на одговорот, PFS и OS. Одговорот на туморот бил оценуван на 12-неделни интервали. Табела 5 ги резимира клучните мерки на ефикасност кај пациенти кои претходно биле лекувани или пациенти кои претходно не биле лекувани со ипилимумаб, а кои го примале пембролизумаб во доза од 2 mg/kg врз основа на минимално време на контрола од 30 месеци за сите пациенти.

Табела 5: Резултати на ефикасноста во KEYNOTE-001

Крајна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на секои 3 недели кај пациенти претходно лекувани со ипилимумаб n=89	Пембролизумаб 2 mg/kg на секои 3 недели кај пациенти кои претходно не се лекувани со ипилимумаб n=51
Најдобар севкупен одговор* според IRO†		
ORR %, (95% CI)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Целосен одговор	7%	12%
Делумен одговор	19%	24%
Стапка на контрола на болеста %‡	48%	49%
Времетраење на одговор§		
Средна вредност во месеци (опсег)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% во тек на 24 месеци¶	75%	71%
PFS		
Средна вредност во месеци (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS стапка на 12 месеци	34%	38%
OS		
Средна вредност во месеци (95% CI)	18,9 (11; не е достапно)	28,0 (14; не е достапно)
OS стапка на 24 месеци	44%	56%

* Вклучува пациенти без мерлива болест на основната линија од страна на независна радиологија

† IRO = Интегрирана радиолошка и онколошка проценка со користење на RECIST 1.1

‡ Врз основа на најдобар одговор на стабилна болест или подобар

§ Врз основа на пациенти со потврден одговор преку независна ревизија, почнувајќи од датумот кога одговорот за прв пат бил евидентиран; n=23 за пациенти кои претходно биле лекувани со ипилимумаб; n=18 за пациенти кои претходно не се лекувани со ипилимумаб

¶ Врз основа на Каплан-Мејер проценка

Резултатите за пациентите кои претходно биле лекувани со ипилимумаб (n=84) и пациентите кои претходно не биле лекувани со ипилимумаб (n=52) кои примале 10 mg/kg пембролизумаб на секои 3 недели биле слични на оние кои биле забележани кај пациентите кои примале 2 mg/kg пембролизумаб на секои 3 недели.

Под-популациски анализи

Статус на BRAF мутација кај меланом

Била направена анализа на подгрупа како дел од финалната анализа на KEYNOTE-002 кај пациенти кои биле BRAF од див тип (n=414; 77%) или мутант на BRAF со претходен третман за BRAF (n=126; 23%) како што е резимирано во табела 6.

Табела 6: Резултати на ефикасноста според статус на BRAF мутација во KEYNOTE-002

Крајна точка	BRAF од див тип		Мутант на BRAF со претходен третман	
	Пембролизумаб 2mg/kg на секои 3 недели (n=136)	Хемотерапија (n=137)	Пембролизумаб 2mg/kg на секои 3 недели (n=44)	Хемотерапија (n=42)



PFS Размер на опасност* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS Размер на опасност* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	
ORR%	26%	6%	9%	0%

* Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со хемотерапија) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

Била направена анализа на подгрупа како дел од финалната анализа на KEYNOTE-006 кај пациенти кои биле BRAF од див тип (n=525; 63%), мутант на BRAF без претходен третман за BRAF (n=163; 20%) и мутант на BRAF со претходен третман за BRAF (n=139; 17%) како што е резимирано во табела 7.

Табела 7: Резултати на ефикасноста според статус на BRAF мутација во KEYNOTE-006

Крајна точка	BRAF од див тип		Мутант на BRAF без претходен третман за BRAF		Мутант на BRAF со претходен третман за BRAF	
	Пембролизум аб 10mg/kg на секои 2 или 3 недели (заедно собрани)	Ипилимум аб (n=170)	Пембролизум аб 10mg/kg на секои 2 или 3 недели (заедно собрани)	Ипилимум аб (n=55)	Пембролизум аб 10mg/kg на секои 2 или 3 недели (заедно собрани)	Ипилимум аб (n=52)
PFS Размер на опасност * (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS Размер на опасност * (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR%	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со ипилимумаб) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

PD-L1 статус кај меланом

Била направена анализа на подгрупа како дел од финалната анализа за KEYNOTE-002 кај пациенти кои биле PD-L1 позитивни (PD-L1 експресија кај $\geq 1\%$ од туморните клетки и имунолошките клетки поврзани со тумор во однос на сите туморни клетки способни за живот - MEL скор) наспроти PD-L1 негативни. PD-L1 експресијата била тестирана ретроспективно со имунохистохемиска истражувачка анализа со 22C3 анти-PD-L1 антители. Помеѓу пациентите кои можеле да се оценат за PD-L1 експресија (79%), 69% (n=294) биле PD-L1 позитивни и 31% (n=134) биле PD-L1 негативни. Табела 8 ги резимира резултатите на ефикасноста според PD-L1 експресијата.

Табела 8: Резултати на ефикасноста според PD-L1 експресија во KEYNOTE-002

Крајна точка	Пембролизумаб 2mg/kg на секои 3 недели	Хемотерапија	Пембролизумаб 2mg/kg на секои 3 недели	Хемотерапија
	PD-L1 позитивни		PD-L1 негативни	
PFS Размер на опасност* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS Размер на опасност* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---



CI)				
ORR%	25%	4%	10%	8%

* Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со хемотерапија) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

Била направена анализа на подгрупа како дел од финалната анализа за KEYNOTE-006 кај пациенти кои биле PD-L1 позитивни (n=671; 80%) наспроти PD-L1 негативни (n=150; 18%). Помеѓу пациентите кои можеле да се оценат за PD-L1 експресија (98%), 82% биле PD-L1 позитивни, а 18% биле PD-L1 негативни. Табела 9 ги резимира резултатите на ефикасноста според PD-L1 експресијата.

Табела 9: Резултати на ефикасноста според PD-L1 експресија во KEYNOTE-006

Крајна точка	Пембролизумаб 10mg/kg на секои 2 или 3 недели (заедно собрани)	Ипилимумаб	Пембролизумаб 10mg/kg на секои 2 или 3 недели (заедно собрани)	Ипилимумаб
	PD-L1 позитивни		PD-L1 негативни	
PFS Размер на опасност* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS Размер на опасност* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR%	40%	14%	24%	13%

* Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со ипилимумаб) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

Очен меланом

Кај 20 субјекти со очен меланом вклучени во KEYNOTE-001, не биле пријавени објективни одговори; била пријавена стабилна болест кај 6 пациенти.

KEYNOTE-054: Плацебо-контролирано испитување за адјувантно лекување на пациенти со комплетно ресециран меланом

Ефикасноста на пембролизумаб била евалуирана во KEYNOTE-054, повеќецентрично, рандомизирано, двојно слепо, плацебо-контролирано испитување кај пациенти со целосно ресециран меланом од IIIA (> 1 mm метастаза на лимфни јазли), IIIB или IIIC стадиум. Вкупно 1.019 возрасни пациенти биле рандомизирани (1:1) за да примаат пембролизумаб од 200 mg на секои три недели (n=514) или плацебо (n=505), во период до една година до повторување на болеста или неприфатлива токсичност. Рандомизацијата била стратифицирана според стадиум од 7-мото издание на Американската здружена комисија за карцином (AJCC) (IIIA наспроти IIIB наспроти IIIC 1-3 позитивни лимфни јазли наспроти IIIC ≥ 4 позитивни лимфни јазли) и географски регион (Северна Америка, европските земји, Австралија и други земји како што е назначено). Пациентите морале да бидат подложени на дисекција на лимфните јазли, а ако било индицирано, на радиотерапија во рамки на 13 недели пред отпочнувањето на третманот. Пациентите со активна автоимуна болест или медицинска состојба за која била потребна имunosупресија или мукозен или очен меланом не биле соодветни. Пациентите кои примале претходна терапија за меланом освен операцијата или интерферон за здебелен примарен меланом без докази за вклученост на лимфните јазли не биле соодветни. Пациентите биле подложени на снимање на секои 12 недели по првата доза од пембролизумаб за првите две години, потоа на секои 6 месеци од 3 до 5 година, а потоа секоја година.

Помеѓу 1.019 пациенти, карактеристиките на основната линија биле: средна возраст од 54 години (25% на возраст од 65 години или постари); 62% од машки пол; и ECOG PS од 0 (94%) и 1 (6%). Шеснаесет проценти имале стадиум IIIA; 46% имале стадиум IIIB; 18% имале стадиум IIIC (1-3 позитивни лимфни јазли) и 20% имале стадиум IIIC (≥ 4 позитивни лимфни јазли). 50% биле позитивни на BRAF V600 мутации и 44% биле BRAF од див тип. PD-L1 експресијата била тестирана ретроспективно со имунохистохемиска истражувачка анализа со 22C3 анти-PD-L1 антитело; 84% од пациентите имале меланом позитивен на PD-L1 (PD-L1 експресија кај



1% од туморните клетки и имунолошките клетки поврзани со тумор во однос на сите туморни клетки способни за живот). Истиот систем на скор бил користен и за метастатскиот меланом (MEL скор).

Мерките за исходот на примарната ефикасност биле преживување без повторување (RFS) оценето од страна на истражувачот за целата популација и кај популацијата со PD-L1 позитивни тумори, каде што RFS било дефинирано како времето помеѓу датумот на рандомизација и датумот на првото враќање (локална, регионална или оддалечена метастаза) или смрт, кое и да се појави прво. Испитувањето покажало статистички значајно подобрување во RFS за пациентите рандомизирани во гранката со пембролизумаб во споредба со плацебо во претходно одредената меѓувремена анализа. Резултатите од ефикасноста базирани на контролата од дополнителни седум месеци се резимирали во табела 10 и слика 4.

Табела 10: Резултати од ефикасноста во KEYNOTE-054

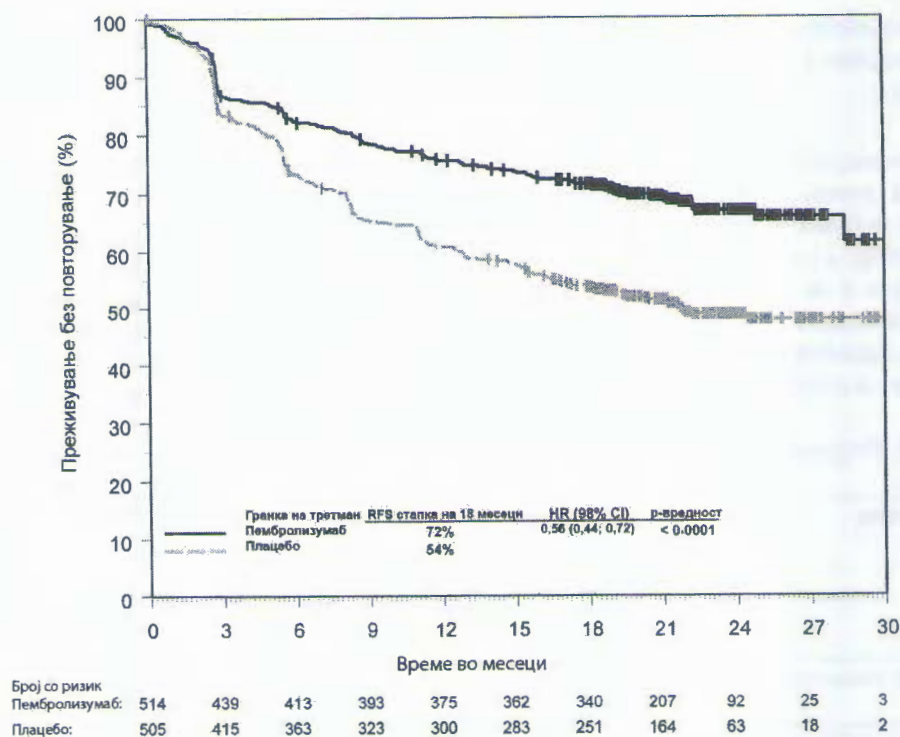
Крајна точка	KEYTRUDA 200 mg на секои 3 недели n=514	Плацебо n=505
Број (%) на пациенти со настан	158 (31%)	246 (49%)
Средна вредност во месеци (95% CI)	NR	21,7 (17,1; NR)
Размер на опасност* (98% CI)	0,56 (0,44; 0,72)	
p-Вредност (стратифициран логаритамски тест за рангирање)	< 0,0001	
RFS на 6 месеци		
RFS стапка	82%	73%
RFS на 12 месеци		
RFS стапка	76%	61%
RFS на 18 месеци		
RFS стапка	72%	54%

* Врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс
NR = не е достигнато

KEYNOTE-054 вклучувала пациенти според 7-мото издание на AJCC, а била направена и анализа на подгрупа на RFS според 8-мото издание на AJCC откако биле објавени резултатите од студијата за RFS. Било прикажано статистички значајно подобрување во RFS за пациентите рандомизирани во гранката со пембролизумаб во споредба со плацебо кај севкупната популација со ресециран меланом од III стадиум според 7-мото издание на AJCC. Меланом од IIIA стадиум според 8-мото издание на AJCC идентификува популација од пациенти со подобра прогноза во споредба со IIIA стадиум според 7-мото издание на AJCC. Според класификацијата од 8-мото издание на AJCC, вкупно 82 субјекти биле класифицирани како IIIA стадиум; 42 во гранката со пембролизумаб, а 40 во гранката со плацебо; со вкупно 13 настани на RFS; 6 во гранката со пембролизумаб, а 7 во гранката со плацебо. Има ограничени податоци за субјектите од IIIA стадиум според 8-мото издание на AJCC во периодот на оваа анализа на RFS.

Слика 4: Каплан-Мејер крива за преживување без повторување по гранка на третман во KEYNOTE-054 (популација со намера за лекување)





Додека анализата кај пациентите со PD-L1 позитивни тумори била ко-примарна крајна точка, биле изведени претходно дефинирани анализи на подгрупата кај пациенти чии тумори биле PD-L1 негативни, позитивни или негативни BRAF мутации. Табела 11 ги резимира резултатите од ефикасноста според PD-L1 експресијата и статусот на BRAF мутација.

Табела 11: Резултати од ефикасноста според PD-L1 експресија и статус на BRAF мутација во KEYNOTE-054

Крајна точка	Пембролизумаб 200 mg на секои 3 недели	Плацебо	Пембролизумаб 200 mg на секои 3 недели	Плацебо
	PD-L1 позитивни		PD-L1 негативни	
	n=428	n=425	n=59	n=57
RFS Размер на опасност* (95% CI)	0,54 (0,42; 0,69)	---	0,47 (0,26; 0,85)	---
RFS стапка на 6 месеци	84%	75%	81%	64%
	позитивни на BRAF мутации		негативни на BRAF мутации	
	n=245	n=262	n=233	n=214
RFS Размер на опасност* (95% CI)	0,49 (0,36; 0,67)	---	0,64 (0,47; 0,87)	---
RFS стапка на 6 месеци	83%	73%	80%	72%

* Врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

NSCLC

KEYNOTE-024: Контролирано испитување кај пациенти со NSCLC кои претходно не го примале третманот

Безбедноста и ефикасноста на пембролизумаб биле испитувани во KEYNOTE-024, повеќецентрична, контролирана студија за лекување на метастатски NSCLC кој претходно не бил лекуван. Пациентите имале експресија на PD-L1 со $\geq 50\%$ скор на пропорција на туморот (TPS) врз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Пациентите биле рандомизирани (1:1) за да примаат пембролизумаб во доза од 200 mg на секои 3 недели (n=154) или по избор на истражувачот да примаат хемотерапија која содржи платина (n=151; вклучувајќи пеметрексед+карбоплатин, пеметрексед+дисплатин, гемцитабин+дисплатин, гемцитабин+карбоплатин, или паклитаксел+карбоплатин. Несквामозните пациенти можеле да



примаат пемброксед за одржување). Пациентите биле лекувани со пембролизумаб до неприфатлива токсичност или прогресија на болеста. Лекувањето можело да продолжи и по прогресија на болеста доколку пациентот бил клинички стабилен и ако истражувачот сметал дека пациентот може да има клинички бенефит. Пациентите без прогресија на болеста можеле да бидат лекувани до 24 месеци. Студијата ги исклучила пациентите со EGFR или ALK геномски аберации на тумор; автоимунa болест за која е потребна системска терапија во период од 2 години од третманот; медицинска состојба за која била потребна имуносупресија; или кои имале примено повеќе од 30 Gy од торакална радијација во период од претходните 26 недели. Проценка на статусот на туморот била спроведувана на секои 9 недели. Пациентите на хемотерапија кои доживеале независно утврдена прогресија на болеста можеле да преминат и да примаат пембролизумаб.

Помеѓу 305 пациенти во KEYNOTE-024, карактеристиките на основната линија биле: средна возраст од 65 години (54% на возраст од 65 години или постари); 61% од машки пол; 82% белци, 15% Азијци; и со перформанс-статус според ECOG 0 и 1 кај 35% и 65%, поединечно. Карактеристиките на болеста биле сквамозна (18%) и несквамозна (82%); M1 (99%); и мозочни метастази (9%).

Мерката за исходот на примарната ефикасност била PFS како што е оценето со слепиот независен централен преглед (BICR) со користење на RECIST 1.1. Мерките за исходот на секундарната ефикасност биле OS и ORR (како што е оценето со BICR со користење на RECIST 1.1). Табела 12 ги резимира клучните мерки на ефикасност за целата популација со намера за лекување (ITT). Резултатите од PFS и ORR се пријавени од меѓувремената анализа при средна контрола од 11 месеци. Резултатите од OS се пријавени од финалната анализа при средна контрола од 25 месеци.

Табела 12: Резултати од ефикасноста во KEYNOTE-024

Крајна точка	Пембролизумаб 200 mg на секои 3 недели n=154	Хемотерапија n=151
PFS		
Број (%) на пациенти со настан	73 (47%)	116 (77%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-Вредност [†]	<0,001	
Средна вредност во месеци (95% CI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Број (%) на пациенти со настан	73 (47%)	96 (64%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-Вредност [†]	0,002	
Средна вредност во месеци (95% CI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Стапка на објективен одговор		
ORR %, (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Целосен одговор	4%	1%
Делумен одговор	41%	27%
Времетраење на одговор[‡]		
Средна вредност во месеци (опсег)	Не е постигнато (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% со времетраење ≥ 6 месеци	88% [§]	59% [¶]

* Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со хемотерапија) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

[†] Врз основа на стратифициран логаритамски тест за рангирање

[‡] Врз основа на пациенти со најдобар севкупен одговор како потврден комплетен или делумен одговор

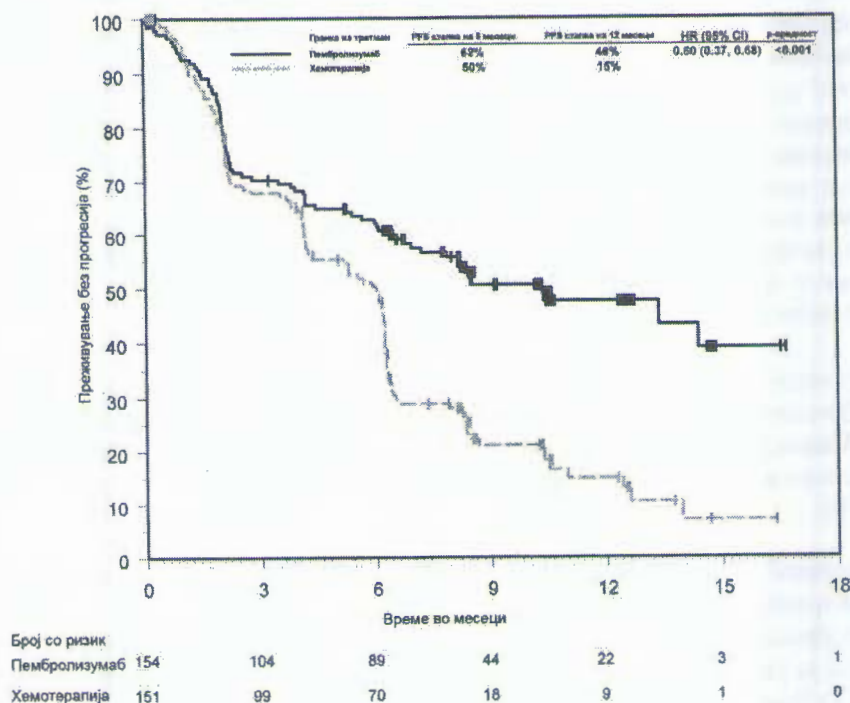
[§] Врз основа на проценки според Каплан-Мејер; вклучува 43 пациенти со одговори од 6 месеци или подолго

[¶] Врз основа на проценки според Каплан-Мејер; вклучува 16 пациенти со одговори од 6 месеци или подолго

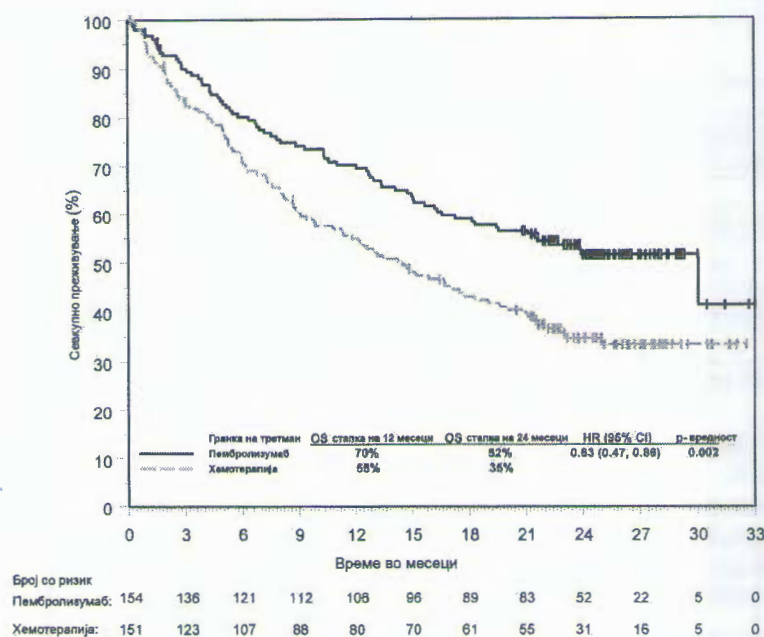
NA = не е достапно

Слика 5: Каплан-Мејер крива за преживување без прогресија по гранка на третман во KEYNOTE-024 (популација со намера за лекување)





Слика 6: Каплан-Мејер крива за севкупно преживување по гранка на третман во KEYNOTE-024 (популација со намера за лекување)



Во анализата на подгрупа, била забележана редуцирана корист на преживување на пембролизумаб во споредба со хемотерапијата кај малиот број на пациенти кои никогаш не биле пушачи; сепак, поради малиот број на пациенти, не може да се извлече дефинитивен заклучок од овие податоци.

KEYNOTE-189: Контролирано испитување за комбинирана терапија кај пациенти со несквамозен NSCLC кои претходно не биле лекувани



Ефикасноста на пембролизумаб во комбинација со пеметрексед и хемотерапија со платина била испитувана во повеќецентрично, рандомизирано, активно-контролирано, душло слепо испитување, KEYNOTE-189. Клучните критериуми за соодветност биле метастатски несквамозен NSCLC, без претходен системски третман за метастатски NSCLC и без аберации на геномски тумор на EGFR или ALK. Пациентите со автоимуна болест за кои била потребна системска терапија во рок од 2 години од третманот; медицинска состојба за која била потребна имunosупресија; или кои имале примено повеќе од 30 Gy торакално зрачење во рамки на претходните 26 недели не биле соодветни. Пациентите биле рандомизирани (2:1) за да примаат еден од следните режими:

- Пембролизумаб 200 mg со пеметрексед 500 mg/m² и по избор на истражувачот цисплатин 75 mg/m² или карбоплатин AUC 5 mg/mL/min интравенски на секои 3 недели во текот на 4 циклуси проследени со пембролизумаб 200 mg и пеметрексед 500 mg/m² интравенски на секои 3 недели (n=410)
- Плацебо со пеметрексед 500 mg/m² и по избор на истражувачот цисплатин 75 mg/m² или карбоплатин AUC 5 mg/mL/min интравенски на секои 3 недели во текот на 4 циклуси проследени со плацебо и пеметрексед 500 mg/m² интравенски на секои 3 недели (n=206)

Лекувањето со пембролизумаб продолжило сè до прогресија на болеста дефинирана со RECIST 1.1 како што е одлучено од страна на истражувачот, неприфатлива токсичност, или максимум 24 месеци. Давањето пембролизумаб било дозволено по прогресијата на болеста дефинирана со RECIST според BICR или по прекинувањето на пеметрексед ако пациентот бил клинички стабилен и добивал клиничка корист според мислењето на истражувачот. За пациентите кои комплетираше 24 месеци од терапија или имале целосен одговор, третманот со пембролизумаб можел повторно да биде отпочнат поради прогресија на болеста и да се дава до уште 1 дополнителна година. Проценката на статусот на туморот била извршена во 6 недели и 12 недели, проследено на секои 9 недели потоа. На пациентите кои примале плацебо плус хемотерапија и кои доживеале независно-потврдена прогресија на болеста им бил понуден пембролизумаб како монотерапија.

Помеѓу 616 пациенти во KEYNOTE-189, карактеристиките на основната линија биле: средна возраст од 64 години (49% на возраст од 65 години или постари); 59% од машки пол; 94% белци и 3% Азијци; 43% и 56% со перформанс-статус според ECOG 0 и 1, поединечно; 31% негативни на PD-L1 (TPS < 1%); и 18% со лекувани или нелекувани мозочни метастази на основната линија. Вкупно 67 пациенти во гранката со плацебо плус хемотерапија преминале за да примаат монотерапија со пембролизумаб во времето на прогресија на болеста, а 18 дополнителни пациенти примале инхибитор на контролната точка како последователна терапија.

Мерките за исходот од примарната ефикасност биле OS и PFS (според оценката од BICR со користење на RECIST 1.1). Мерките за исходот од секундарната ефикасност биле ORR и времетраење на одговорот, според оценката од BICR со користење на RECIST 1.1. Средното време на контрола било 10,5 месеци (во опсег: 0,2 до 20,4 месеци). Табела 13 ги резимира клучните мерки на ефикасност. Каплан-Мејеровите криви за OS и PFS се прикажани на сликите 7 и 8.



Табела 13: Резултати од ефикасноста во KEYNOTE-189

Крајна точка	Пембролизумаб + Пеметрексед + Хемотерапија со платина n=410	Плацебо + Пеметрексед + Хемотерапија со платина n=206
OS		
Број (%) на пациенти со настан	127 (31%)	108 (52%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,49 (0,38; 0,64)	
p-Вредност [†]	< 0.00001	
Средна вредност во месеци (95% CI)	Не е постигнато (NA, NA)	11,3 (8,7; 15,1)
PFS		
Број (%) на пациенти со настан	244 (60%)	166 (81%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,52 (0,43; 0,64)	
p-Вредност [†]	< 0,00001	
Средна вредност во месеци (95% CI)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Стапка на објективен одговор		
ORR [‡] % (95% CI)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
Целосен одговор %	0,5%	0,5%
Делумен одговор %	47%	18%
p-Вредност [§]	< 0,0001	
Времетраење на одговор		
Средна вредност во месеци (опсег)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)
% со времетраење ≥ 6 месеци [¶]	81%	63%
% со времетраење ≥ 9 месеци [¶]	60%	44%

* Врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

† Врз основа на стратифициран логаритамски тест за рангирање

‡ Врз основа на пациенти со најдобар севкупен одговор како потврден комплетен или делумен одговор

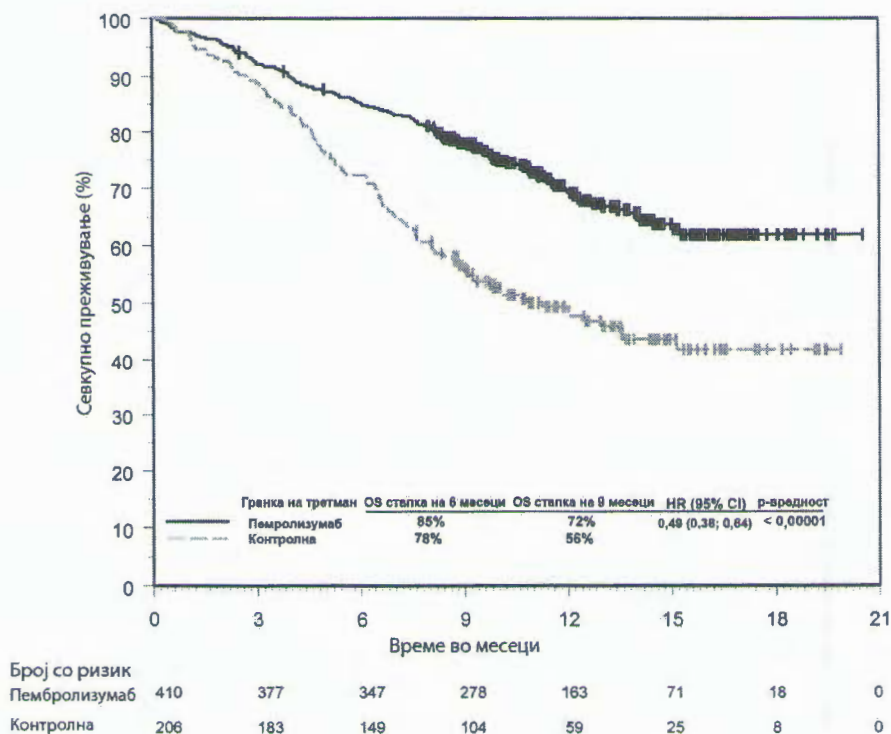
§ Врз основа на методот на Миетинен и Нурминен стратифициран според статусот на PD-L1, хемотерапијата со платина и статусот на пушење

¶ Врз основа на Каплан-Мејер проценка

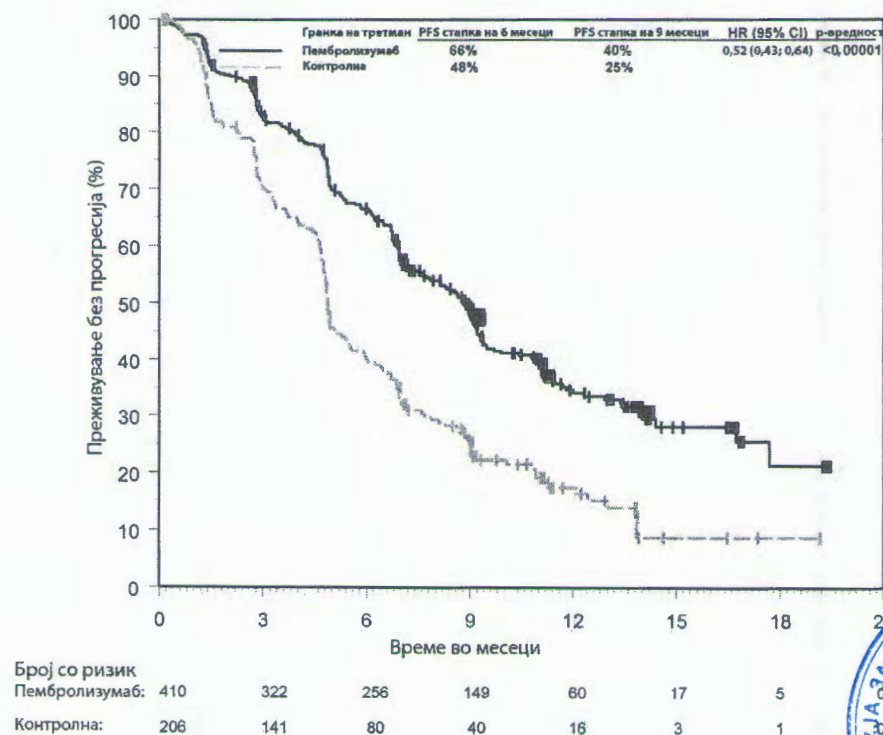
NA = не е достапно



Слика 7: Каплан-Мејер крива за севкупно преживување по гранка на третман во KEYNOTE-189 (популација со намера за лекување)



Слика 8: Каплан-Мејер крива за преживување без прогресија по гранка на третман во KEYNOTE-189 (популација со намера за лекување)



Била спроведена анализа во KEYNOTE-189 кај пациенти кои имале PD-L1 TPS < 1% [комбинација со пембролизумаб: n=127 (31%) наспроти хемотерапија: n=63 (31%)], TPS 1-49% [комбинација со пембролизумаб: n=128 (31%) наспроти хемотерапија: n=58 (28%)] или ≥ 50% [комбинација со пембролизумаб: n=132 (32%) наспроти хемотерапија: n=70 (34%)] (видете ја табелата 14).

Табела 14: Резултати од ефикасноста според експресија на PD-L1 во KEYNOTE-189

Крајна точка	Комбинирана терапија со пембролизумаб	Хемотерапија	Комбинирана терапија со пембролизумаб	Хемотерапија	Комбинирана терапија со пембролизумаб	Хемотерапија
	TPS < 1%		TPS 1 до 49%		TPS ≥ 50%	
OS Размер на опасност* (95% CI)	0,59 (0,38; 0,92)		0,55 (0,34; 0,90)		0,42 (0,26; 0,68)	
PFS Размер на опасност* (95% CI)	0,75 (0,53; 1,05)		0,55 (0,37; 0,81)		0,36 (0,25; 0,52)	
ORR %	32%		48%		61%	
	14%		21%		23%	

* Размер на опасност (комбинирана терапија со пембролизумаб во споредба со хемотерапија) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

Вкупно 57 пациенти со NSCLC на возраст од ≥ 75 години биле вклучени во студијата KEYNOTE-189 (35 во комбинацијата со пембролизумаб и 22 во контролната). Во рамки на оваа студиска подгрупа биле пријавени HR=2,09 [95% CI 0,84; 5,23] во OS и HR=1,73 [95% CI 0,77; 3,90] во PFS за комбинацијата со пембролизумаб наспроти хемотерапија. Податоците за ефикасноста и безбедноста на пембролизумаб во комбинација со хемотерапија со платина се ограничени кај оваа популација на пациенти.

KEYNOTE-407: Контролирано испитување на комбинирана терапија кај пациенти со сквамозен NSCLC кои претходно не биле лекувани

Ефикасноста на пембролизумаб во комбинација со карбоплатин и паклитаксел или карбоплатин и наб-паклитаксел била испитувана во KEYNOTE-407, рандомизирана, двојно слепа, повеќецентрична, плацебо-контролирана студија. Клучните критериуми за соодветност за оваа студија биле метастатски сквамозен NSCLC, без оглед на статусот на експресија на тумор PD-L1 и без претходно системско лекување на метастатската болест. Пациентите со автоимуна болест за кои била потребна системска терапија во период од 2 години од лекувањето; медицинска состојба за која била потребна имunosупресија; или кои имале примено повеќе од 30 Gy од торакална радијација во период од претходните 26 недели не биле соодветни. Рандомизацијата била стратифицирана според експресијата на тумор PD-L1 (TPS < 1% [негативни] наспроти TPS ≥ 1%), по избор на истражувачот од паклитаксел или наб-паклитаксел и географскиот регион (Источна Азија наспроти земји кои не се во Источна Азија). Пациентите биле рандомизирани (1:1) на една од следните гранки на третман преку интравенска инфузија:

- Пембролизумаб од 200 mg и карбоплатин AUC 6 mg/mL/min на денот 1 од секој циклус од 21 ден за период од 4 циклуси и паклитаксел од 200 mg/m² на денот 1 од секој циклус од 21 ден за период од 4 циклуси или наб-паклитаксел од 100 mg/m² на деновите 1, 8 и 15 од секој циклус од 21 ден за период од 4 циклуси, проследено со пембролизумаб од 200 mg на секои 3 недели. Пембролизумаб бил даван пред хемотерапијата на денот 1.
- Плацебо и карбоплатин AUC 6 mg/mL/min на денот 1 од секој циклус од 21 ден за период од 4 циклуси и паклитаксел од 200 mg/m² на денот 1 од секој циклус од 21 ден за период од 4 циклуси или наб-паклитаксел од 100 mg/m² на деновите 1, 8 и 15 од секој циклус од 21 ден за период од 4 циклуси, проследено со плацебо на секои 3 недели.

Лекувањето со пембролизумаб или плацебо продолжило до прогресија на болеста дефинирана според RECIST 1.1 како што е одредено со слепиот независен централен преглед (BICR) неприфатлива токсичност или максимум од 24 месеци. Давањето на пембролизумаб било дозволено и по прогресијата на болеста дефинирана според RECIST ако пациентот бил



клинички стабилен и добивал клиничка корист како што било одредено од страна на истражувачот.

На пациентите во гранката со плацебо им бил понуден пембролизумаб како единечен препарат во периодот на прогресија на болеста.

Проценката на статусот на туморот била правена на секои 6 до неделата 18, на секои 9 недели до неделата 45 и на секои 12 недели потоа.

Вкупно 559 пациенти биле рандомизирани. Карактеристиките на студиската популација биле: средна возраст од 65 години (опсег: 29 до 88); 55% на возраст од 65 години или постари; 81% од машки пол; 77% белци; со перформанс-статус според ECOG 0 (29%) и 1 (71%); и 8% со лекувани мозочни метастази на основната линија. Триесет и пет проценти имале експресија на тумор PD-L1 TPS < 1% [негативни]; 19% биле Источно-Азијци; и 60% примале паклитаксел.

Мерките за исходот на примарната ефикасност биле OS и PFS (како што е оценето со BICR со користење на RECIST 1.1). Мерките за исходот на секундарната ефикасност биле ORR и времетраење на одговорот, како што е оценето со BICR со користење на RECIST 1.1. Средното време на контрола било 7,8 месеци (во опсег: 0,1 до 19,1 месеци). Табела 15 ги резимира клучните мерки на ефикасност. Каплан-Мејер кривите за OS и PFS се прикажани на сликите 9 and 10.



Табела 15: Резултати од ефикасноста во KEYNOTE-407

Крајна точка	Пембролизумаб Карбоплатин Паклитаксел/Наб- паклитаксел n=278	Плацебо Карбоплатин Паклитаксел/Наб- паклитаксел n=281
OS		
Број на настани (%)	85 (31%)	120 (43%)
Средна вредност во месеци (95% CI)	15,9 (13,2; NA)	11,3 (9,5; 14,8)
Размер на опасност* (95% CI)	0,64 (0,49; 0,85)	
p-Вредност [†]	0,0008	
PFS		
Број на настани (%)	152 (55%)	197 (70%)
Средна вредност во месеци (95% CI)	6,4 (6,2; 8,3)	4,8 (4,3; 5,7)
Размер на опасност* (95% CI)	0,56 (0,45; 0,70)	
p-Вредност [†]	< 0,0001	
Стапка на севкупен одговор		
Стапка на севкупен одговор (95% CI)	58% (52; 64)	38% (33; 44)
Целосен одговор %	1,4%	2,1%
Делумен одговор %	57%	36%
p-Вредност [‡]	< 0,0001	
Времетраење на одговор		
Средно времетраење на одговор во месеци (опсег)	7,7 (1,1+; 14,7+)	4,8 (1,3+; 15,8+)
% со времетраење ≥ 6 месеци [§]	62%	40%

* Врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Коке

† Врз основа на стратифициран логаритамски тест за рангирање

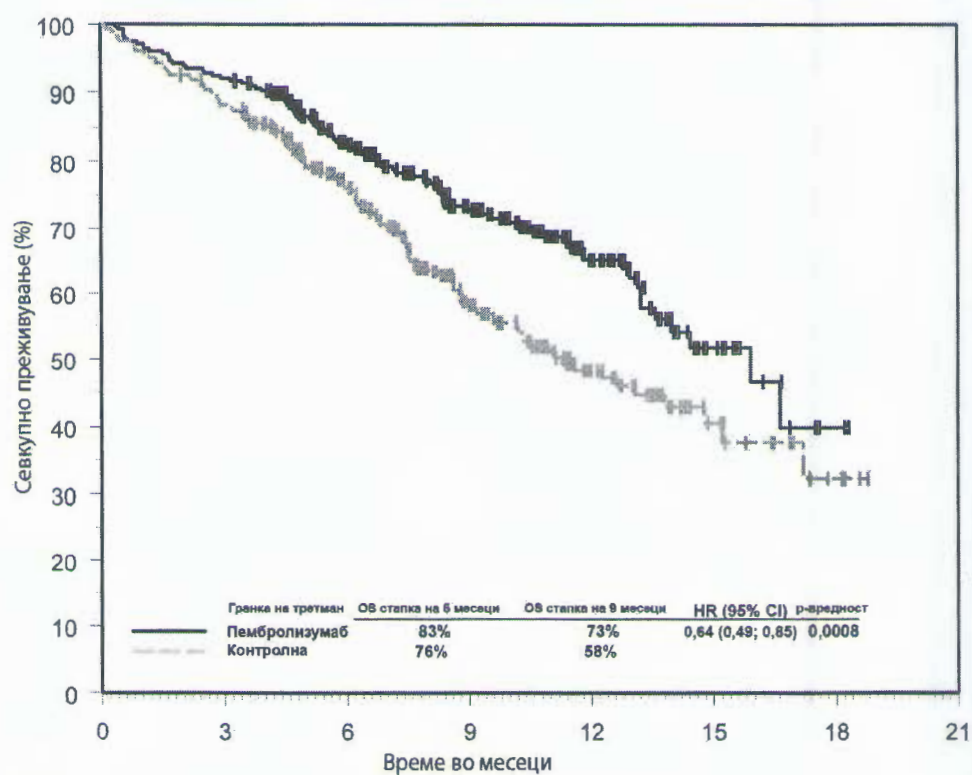
‡ Врз основа на методот на Миетинен и Нурминен

§ Врз основа на Каплан-Мејер проценка

NA = не е достапно



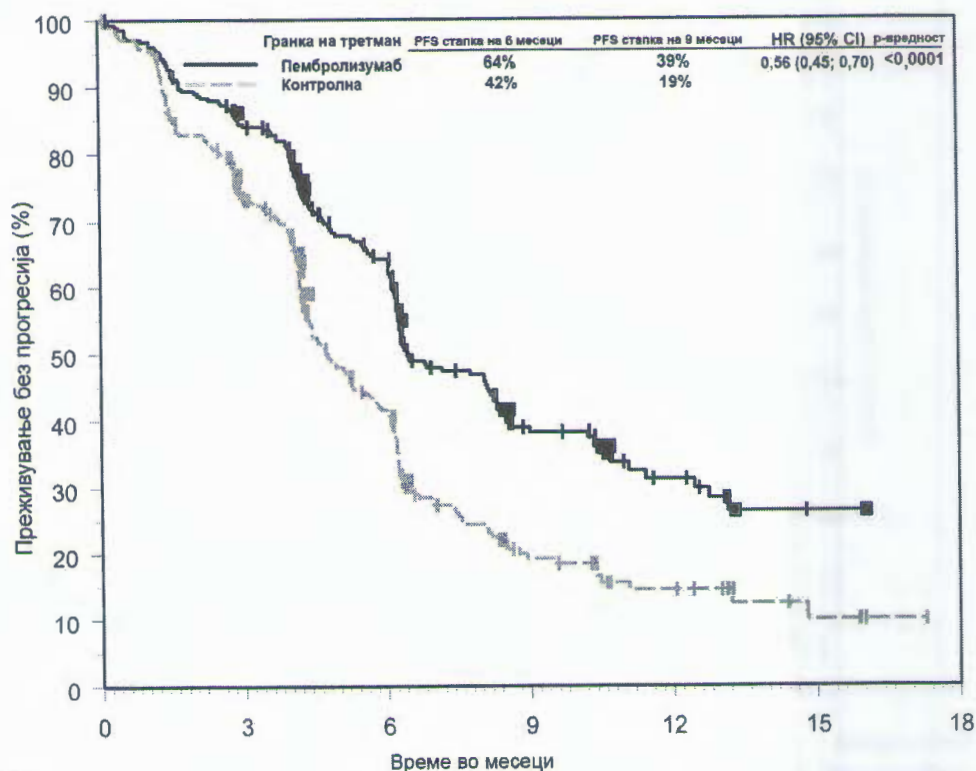
Слика 9: Каплан-Мејер крива за севкупно преживување во KEYNOTE-407



Број со ризик		Број со мазец						
Пембролизумаб:	278	256	188	124	62	17	2	0
Контролна:	281	246	175	93	45	16	4	0



Слика 10: Каплан-Мејер крива за преживување без прогресија во KEYNOTE-407



Број со ризик						
Пембролизумаб:	278	223	142	57	23	5
Контролна:	281	190	90	26	12	4

Била направена анализа во KEYNOTE-407 кај пациенти кои имале PD-L1 TPS < 1% [гранка на пембролизумаб плус хемотерапија: n=95 (34%) наспроти гранка на плацебо плус хемотерапија: n=99 (35%)], TPS 1% до 49% [гранка на пембролизумаб плус хемотерапија: n=103 (37%) наспроти гранка на плацебо плус хемотерапија: n=104 (37%)] или TPS ≥ 50% [гранка на пембролизумаб плус хемотерапија: n=73 (26%) наспроти гранка на плацебо плус хемотерапија: n=73 (26%)] (видете ја табела 16).

Табела 16: Резултати од ефикасноста според PD-L1 експресија во KEYNOTE-407

Крајна точка	Комбинирана терапија со пембролизумаб	Хемотерапија	Комбинирана терапија со пембролизумаб	Хемотерапија	Комбинирана терапија со пембролизумаб	Хемотерапија
	TPS < 1%		TPS 1 до 49%		TPS ≥ 50%	
OS Размер на опасност* (95% CI)	0,61 (0,38; 0,98)		0,57 (0,36; 0,90)		0,64 (0,37; 1,10)	
PFS Размер на опасност* (95% CI)	0,68 (0,47; 0,98)		0,56 (0,39; 0,80)		0,37 (0,24; 0,58)	
ORR %	63%	40%	50%	41%	60%	33%

* Размер на опасност (комбинирана терапија со пембролизумаб во споредба со хемотерапија) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

Вкупно 65 пациенти со NSCLC на возраст ≥ 75 години биле вклучени во студијата KEYNOTE-407 (34 во комбинацијата со пембролизумаб и 31 во контролната). Биле пријавени размер на опасност HR=0,96 [95% CI 0,37; 2,52] во OS, HR=0,60 [95% CI 0,29; 1,21] во PFS и стапка на севкупен одговор (ORR) од 47% и 42% за комбинацијата со пембролизумаб наспроти хемотерапија во рамки на оваа студиска подгрупа. Податоците за ефикасноста и безбедноста на



пембролизумаб во комбинација со хемотерапија со платина се ограничени кај оваа популација на пациенти.

KEYNOTE-010: Контролирано испитување кај пациенти со NSCLC кои претходно биле лекувани со хемотерапија

Безбедноста и ефикасноста на пембролизумаб биле испитувани во KEYNOTE-010, повеќецентрична, контролирана студија од отворен тип за лекување на напреден NSCLC кај пациенти кои претходно биле лекувани со хемотерапија која содржи платина. Пациентите имале експресија на PD-L1 со $\geq 1\%$ TPS врз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Пациентите со EGFR мутација на активација или ALK транслокација, исто така имале прогресија на болеста на одобрена терапија за овие мутации пред да го примаат пембролизумаб. Пациентите биле рандомизирани (1:1:1) за да примаат пембролизумаб во доза од 2 (n=344) или 10 mg/kg (n=346) на секои 3 недели или доцетаксел во доза од 75 mg/m² на секои 3 недели (n=343) до прогресија на болеста или неприфатлива токсичност. Испитувањето ги исклучило пациентите со автоимуна болест; медицинска состојба за која била потребна имunosупресија; или кои имале примено повеќе од 30 Gy од торакална радијација во период од претходните 26 недели. Проценка на статусот на туморот била спроведувана на секои 9 недели.

Карактеристиките на основната линија за оваа популација вклучувале: средна возраст од 63 години (42% на возраст од 65 години или постари); 61% од машки пол; 72% белци и 21% Азијци и 34% и 66% со перформанс-статус според ECOG 0 и 1, поединечно. Карактеристиките на болеста биле сквамозна (21%) и несквамозна (70%); M1 (91%); стабилни мозочни метастази (15%) и инциденцата на мутации била EGFR (8%) или ALK (1%). Претходната терапија вклучувала платина-двојно базиран режим (100%); пациентите примале една (69%) или две или повеќе (29%) линии на третман.

Мерките за исходот на примарната ефикасност биле OS и PFS како што е оценето со слепоот независен централен преглед (BICR) со користење на RECIST 1.1. Мерките за исходот на секундарната ефикасност биле ORR и времетраење на одговорот. Табела 17 ги резимира клучните мерки на ефикасност за целата популација (TPS $\geq 1\%$) и за пациентите со TPS $\geq 50\%$, а слика 11 ја прикажува Каплан-Мејер кривата за OS (TPS $\geq 1\%$), врз основа на финалната анализа со средно време на контрола од 42,6 месеци.



Табела 17: Одговор на пембролизумаб 2 или 10 mg/kg на секои 3 недели кај претходно лекувани пациенти со NSCLC во KEYNOTE-010

Крајна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на секои 3 недели	Пембролизумаб 10 mg/kg на секои 3 недели	Доцетаксел 75 mg/m ² на секои 3 недели
TPS ≥ 1%			
Број на пациенти	344	346	343
OS			
Број (%) на пациенти со настан	284 (83%)	264 (76%)	295(86%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-Вредност [†]	< 0,00128	< 0,001 [‡]	---
Средна вредност во месеци (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7,)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Број (%) на пациенти со настан	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-Вредност [†]	0,065	< 0,001	---
Средна вредност во месеци (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Стапка на севкупен одговор[‡]			
ORR % [§] (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Целосен одговор %	2%	3%	0%
Делумен одговор %	18%	18%	9%
Времетраење на одговор^{‡,§}			
Средна вредност во месеци (опсег)	Не е постигнато (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% во тек	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Број на пациенти	139	151	152
OS			
Број (%) на пациенти со настан	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-Вредност [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Средна вредност во месеци (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Број (%) на пациенти со настан	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-Вредност [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Средна вредност во месеци (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Стапка на севкупен одговор^{‡,§}			
ORR % [§] (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Целосен одговор %	4%	4%	0%
Делумен одговор %	27%	28%	9%
Времетраење на одговор^{‡,§}			
Средна вредност во месеци (опсег)	Не е постигнато (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6+; 16,8)
% во тек	55%	47%	8%

* Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со доцетаксел) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

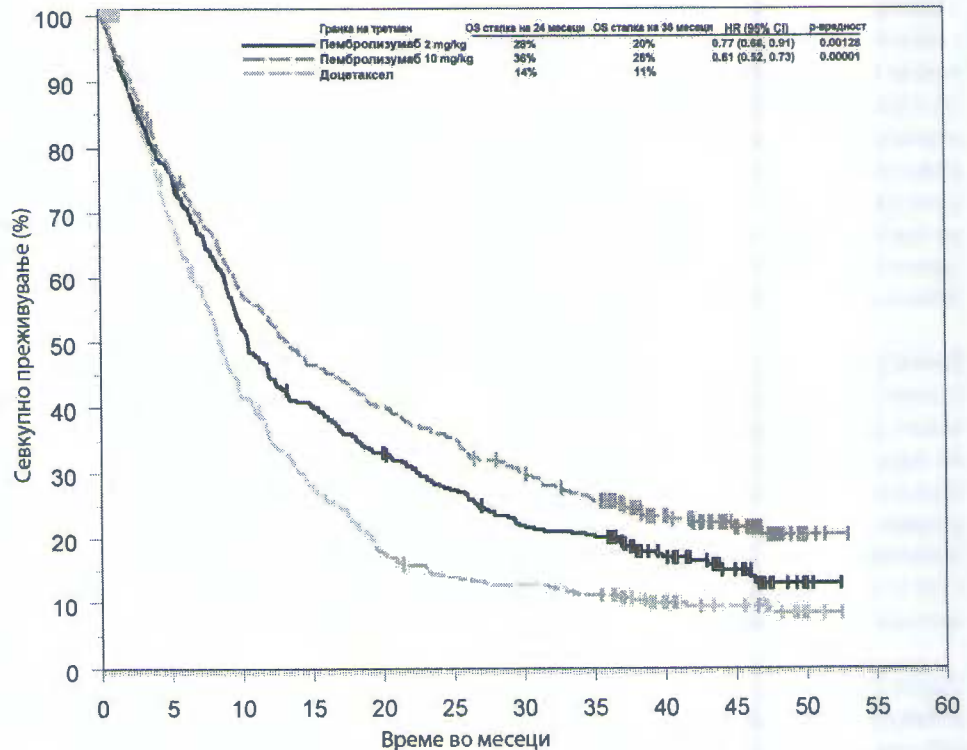
[†] Врз основа на стратифициран логаритамски тест за рангирање

[‡] Оценето со слепиот независен централен преглед (BICR) со користење на RECIST 1.1

[§] Врз основа на пациенти со најдобар севкупен одговор како потврдени делумни одговори



Слика 11: Каплан-Мејер крива за севкупно преживување по гранка на третман во KEYNOTE-010 (пациенти со експресија на PD-L1 со скор на пропорција на туморот $\geq 1\%$, популација со намера за лекување)



Број со ризик

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

Резултатите на ефикасност биле слични во гранките на третман за 2 mg/kg и 10 mg/kg пембролизумаб. Резултатите на ефикасност за OS биле конзистентни без оглед на староста на примерокот од тумор (нов наспроти архивиран) врз основа на споредбата помеѓу групи.

Во анализите на подгрупа, бил забележан редуциран бенефит на преживување од пембролизумаб во споредба со доцетаксел за пациентите кои никогаш не биле пушачи или пациентите со тумори кои ги заштитуваат EGFR активирачките мутации и кои примале барем хемотерапија заснована на платина и инхибитор на тирозин киназа; сепак, поради малиот број на пациенти, од овие податоци не може да се изведат дефинитивни заклучоци.

Не биле утврдени ефикасноста и безбедноста на пембролизумаб кај пациенти со тумори кои немаат експресија на PD-L1.

Класичен Хоџкин лимфом

KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013: Студии од отворен тип кај пациенти со релапсен или рефракторен класичен Хоџкин лимфом (cHL)

Ефикасноста на пембролизумаб била испитувана во KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013, две повеќецентрични студии од отворен тип за лекување на 241 пациент со cHL. Овие студии вклучувале пациенти кај кои не успеале ASCT и BV, кои биле несоодветни за ASCT бидејќи не можеле да постигнат комплетна или делумна ремисија на спасувачката хемотерапија и не успеале со BV, или кои не успеале со ASCT, а не примале BV. Пет субјекти од студијата биле несоодветни за ASCT поради причини освен неуспехот со спасувачка хемотерапија. И двете студии вклучувале пациенти без разлика на експресијата на PD-L1. Пациентите со активен, неинфективен пневмонитис, алогенетска трансплантација во периодот на последните 5 години (или > 5 години, но со GVHD), активна автоимунa болест или медицинска состојба за која е потребна имunosупресија биле несоодветни и за двете испитувања. Пациентите примале



пембролизумаб од 200 mg на секои 3 недели (n=210; KEYNOTE-087) или 10 mg/kg на секои 2 недели (n=31; KEYNOTE-013) до неприфатлива токсичност или документирана прогресија на болеста.

Помеѓу пациентите во KEYNOTE-087, основните карактеристики биле средна возраст од 35 години (9% на возраст од 65 години или постари); 54% од машки пол; 88% белци; и 49% и 51% имале перформанс-статус според ECOG 0 и 1, поединечно. Средниот број на претходни линии на терапија која била давана за лекување на cHL бил 4 (опсег 1 до 12). Осумдесет и еден процент биле рефракторни на најмалку една претходна терапија, вклучувајќи 35% кои биле рефракторни на терапијата од прва линија. Шеесет и еден процент од пациентите имале примано авто-SCT, 38% биле несоодветни со трансплантација; 17% немале претходна употреба на брентуксимаб ведотин, а 36% од пациентите имале претходна терапија со радијација. Под-типовите на болеста биле 80% нодуларна склероза, 11% со мешани клетки, 4% претежно со вишок на лимфоцити и 2% со губиток на лимфоцити.

Помеѓу пациентите во KEYNOTE-013, основните карактеристики биле средна возраст од 32 години (7% на возраст од 65 години или постари); 58% од машки пол; 94% белци; и 45% и 55% имале перформанс-статус според ECOG 0 и 1, поединечно. Средниот број на претходни линии на терапија која била давана за лекување на cHL бил 5 (опсег 2 до 15). Осумдесет и седум проценти биле рефракторни на најмалку една претходна терапија, вклучувајќи 39% кои биле рефракторни на терапијата од прва линија. Седумдесет и четири проценти од пациентите имале примано авто-SCT, 26% биле несоодветни со трансплантација, а 42% од пациентите имале претходна терапија со радијација. Под-типовите на болеста биле 97% нодуларна склероза и 3% мешана целуларност.

Мерките за исход на примарната ефикасност (ORR и CRR) биле оценувани преку слеп независен централен преглед според ревидираните критериуми од 2007 год. на Меѓународната работна група (IWG). Мерките за исход на секундарната ефикасност биле времетраење на одговор, PFS и OS. Одговорот бил оценуван во KN087 и KN013 на секои 12 и 8 недели, поединечно, со првата планирана оценка по основната линија во неделата 12. Резултатите од ефикасноста се резимирани во табела 18.

Табела 18: Резултати од ефикасноста во KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013

Крајна точка	KEYNOTE-087 ^a Пембролизумаб 200 mg на секои 3 недели n=210	KEYNOTE-013 ^b Пембролизумаб 10 mg/kg на секои 2 недели n=31
Стапка на објективен одговор^c		
ORR %, (95% CI)	69% (62,3; 75,2)	58% (39,1; 75,5)
Целосна ремисија	22%	19%
Делумна ремисија	47%	39%
Времетраење на одговор^c		
Средна вредност во месеци (опсег)	11,1 (0,0+; 11,1) ^d	Не е постигнато (0,0+; 45,6+) ^e
% со времетраење ≥ 6 месеци	76% ^f	80% ^g
% со времетраење ≥ 12 месеци	---	70% ^h
Време до одговор		
Средна вредност во месеци (опсег)	2,8 (2,1; 8,8) ^d	2,8 (2,4; 8,6) ^e
PFS^c		
Број (%) на пациенти со настан	70 (33%)	19 (61%)
Средна вредност во месеци (95% CI)	11,3 (10,8; Не е постигнато)	11,4 (4,9; 27,8)
6-месечна стапка на PFS	72%	66%
9-месечна стапка на PFS	62%	---
12-месечна стапка на PFS	---	48%
OS^c		
Број (%) на пациенти со настан	4 (2%)	6 (19%)
6-месечна стапка на OS	99,5%	100%
12-месечна стапка на OS	97,6%	87,9%



^a Средно време на контрола од 10,1 месеци

^b Средно време на контрола од 52,8 месеци

^c Оценето преку слеп независен централен преглед според ревидираните критериуми од 2007 год. на Меѓународната работна група (IWG) преку PET CT скенирања

^d Врз основа на пациенти (n=145) со одговор преку независен преглед

^e Врз основа на пациенти (n=18) со одговор преку независен преглед

^f Врз основа на Каплан-Мејер проценка; вклучува 31 пациент со одговори од 6 месеци или подолго

^g Врз основа на Каплан-Мејер проценка; вклучува 9 пациенти со одговори од 6 месеци или подолго

^h Врз основа на Каплан-Мејер проценка; вклучува 7 пациенти со одговори од 12 месеци или подолго

Безбедност и ефикасност кај постари пациенти

Севкупно, 20 пациенти со cHL на возраст ≥ 65 години биле лекувани со пембролизумаб во студиите KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013. Податоците од овие пациенти се премногу ограничени за да се извлечат какви било заклучоци за безбедноста и ефикасноста кај оваа популација.

Уротелијален карцином

KEYNOTE-045: Контролирано испитување кај пациенти со уротелијален карцином кои претходно примале хемотерапија која содржи платина

Безбедноста и ефикасноста на пембролизумаб биле евалуирани во KEYNOTE-045, повеќецентрична, рандомизирана (1:1), контролирана студија за лекување на локално напреден или метастатски уротелијален карцином кај пациенти со прогресија на болеста за време на или по хемотерапија која содржи платина. Пациентите морало да примаат режим кој содржи платина од прва линија за локално напредна/метастатска болест или неoadјувантен/адјувантен третман, со повторување/прогресија ≤ 12 месеци по завршувањето на терапијата. Пациентите биле рандомизирани (1:1) за да примаат KEYTRUDA во доза од 200 mg на секои 3 недели (n=270) или по избор на истражувачот да примаат кој било од следните режими на хемотерапија сите давани интравенски на секои 3 недели (n=272): паклитаксел 175 mg/m² (n=84), доцетаксел 75 mg/m² (n=84), или винфлуин 320 mg/m² (n=87). Пациентите биле лекувани со пембролизумаб до неприфатлива токсичност или прогресија на болеста. Лекувањето можело да продолжи по прогресијата ако пациентот бил клинички стабилен и истражувачот сметал дека ќе има клиничка корист. Пациентите без прогресија на болеста можеле да бидат лекувани до 24 месеци. Испитувањето ги исклучило пациентите со автоимуна болест; медицинска состојба за која била потребна имunosупресија и пациентите со повеќе од 2 претходни линии на системска хемотерапија за метастатски уротелијален карцином. Пациентите со перформанс-статус според ECOG 2 морале да имаат хемоглобулин ≥ 10 g/dL, не требало да имаат метастази на црниот дроб и морале да ја имаат примено последната доза од нивниот последен претходен режим на хемотерапија ≥ 3 месеци пред вклучувањето. Оценката на статусот на тумор била изведена на 9 недели по првата доза, а потоа на секои 6 недели во текот на првата година, проследено на секои 12 недели потоа.

Помеѓу 542 рандомизирани пациенти во KEYNOTE-045, основните карактеристики биле: средна возраст од 66 години (опсег: 26 до 88); 58% на возраст од 65 години или постари, 74% од машки пол; 72% белци и 23% Азијци; 56% имале перформанс-статус според ECOG 1 и 1% имале перформанс-статус според ECOG 2; и 96% со M1 болест и 4% со M0 болест. Осумдесет и седум проценти од пациентите имале висцерални метастази, вклучувајќи 34% со метастази на црниот дроб. Осумдесет и шест проценти имале примарен тумор во долниот тракт, а 14% имале примарен тумор во горниот тракт. Петнаесет проценти од пациентите имале прогресија на болеста по претходна неoadјувантна или адјувантна хемотерапија која содржи платина. Дваесет и еден процент имале примано 2 претходни системски режими во метастатска околност. Седумдесет и шест проценти од пациентите претходно примале цисплатин, 23% претходно примале карбоплатин, а 1% биле лекувани со други режими базирани на платина.

Исходите на примарната ефикасност биле OS и PFS како што е оценето со слепиот независен централен преглед (BICR) со користење на RECIST v1.1. Мерките за секундарниот исход биле ORR (како што е оценето со BICR со користење на RECIST v1.1) и времетраење на одговор. Табелата 19 ги резимира клучните мерки на ефикасност за популацијата со намера за лекување (ITT) во финалната анализа. Каплан-Мејер кривата базирана на финалната анализа за OS е прикажана на слика 12. Студијата покажала статистички значајни подобрувања во OS и ORR за



пациентите кои биле рандомизирани на пембролизумаб во споредба со хемотерапијата. Немало статистички значајна разлика помеѓу пембролизумаб и хемотерапијата во поглед на PFS.

Табела 19: Одговор на пембролизумаб од 200 mg на секои 3 недели кај пациенти со уротелијален карцином кои претходно биле лекувани со хемотерапија во KEYNOTE-045

Крајна точка	Пембролизумаб 200 mg на секои 3 недели n=270	Хемотерапија n=272
OS		
Број (%) на пациенти со настан	200 (74%)	219 (81%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-Вредност [†]	< 0.001	
Средна вредност во месеци (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Број (%) на пациенти со настан	233 (86%)	237 (87%)
Размер на опасност* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-Вредност [†]	0,313	
Средна вредност во месеци (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Стапка на објективен одговор[‡]		
ORR %, (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-Вредност [§]	< 0,001	
Целосен одговор	9%	3%
Делумен одговор	12%	8%
Стабилна болест	17%	34%
Времетраење на одговор^{‡,¶}		
Средна вредност во месеци (опсег)	Не е постигнато (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Број (%) на пациенти со времетраење ≥ 6 месеци	46 (84%)	8 (47%)
Број (%) на пациенти со времетраење ≥ 12 месеци	35 (68%)	5 (35%)

* Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со хемотерапија) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

[†] Врз основа на стратифициран логаритамски тест за рангирање

[‡] Оценето со BICR со користење на RECIST 1.1

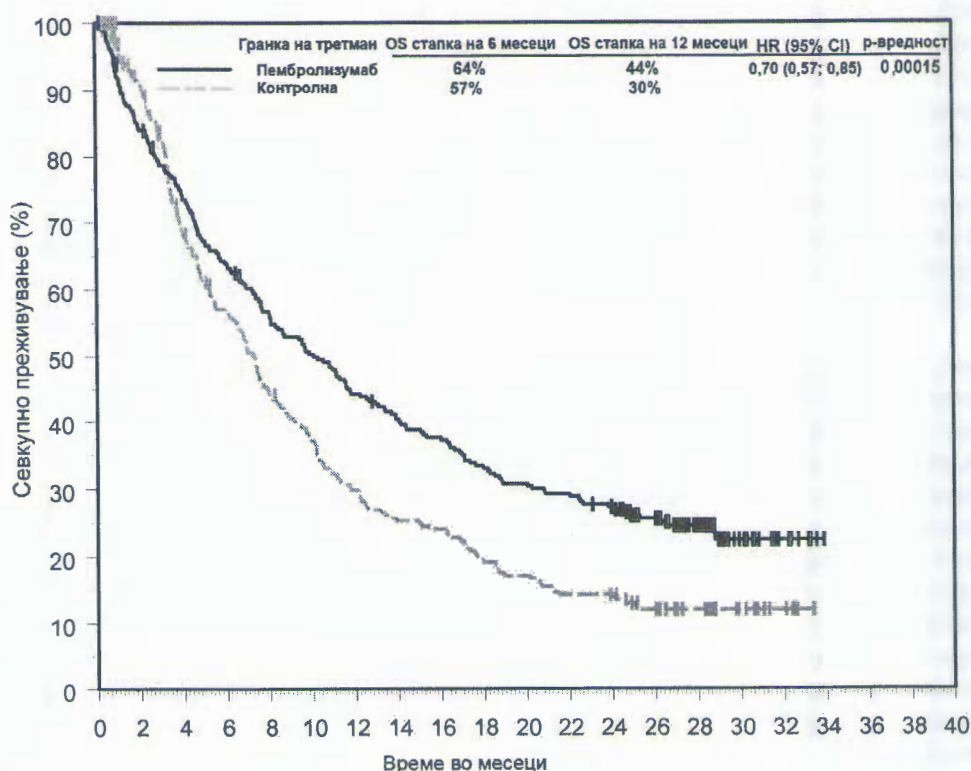
[§] Врз основа на методот на Миетинен и Нурминен

[¶] Врз основа на пациенти со најдобар севкупен одговор како потврден комплетен или делумен одговор

[#] Врз основа на Каплан-Мејер проценка



Слика 12: Каплан-Мејер крива за севкупно преживување по гранка на третман во KEYNOTE-045 (популација со намера за лекување)



Број со ризик

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

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

Била направена анализа во KEYNOTE-045 кај пациенти кои имале PD-L1 Комбиниран позитивен скор (CPS) <10 [пембролизумаб: n=186 (69%) наспроти хемотерапија: n= 176 (65%)] или ≥10 [пембролизумаб: n=74 (27%) наспроти хемотерапија: n= 90 (33%)] и во двете гранки на третман со пембролизумаб и хемотерапија (видете ја табела 20).

Табела 20: OS според PD-L1 експресија

PD-L1 експресија	Пембролизумаб	Хемотерапија	
	OS според PD-L1 експресија Број на настани (број на пациенти)*		Размер на опасност [†] (95% CI)
CPS <10	140 (186)	144 (176)	
CPS ≥10	53 (74)	72 (90)	0,75 (0,59; 0,95)
			0,55 (0,37; 0,81)

* Базирано на финалната анализа

[†] Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со хемотерапија) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

Исходите пријавени од пациенти (PROs) биле оценувани со користење на EORTC QLQ-C30. Било забележано пролонгирано време до влошување во глобалниот здравствен статус/QoL на EORTC QLQ-C30 за пациентите лекувани со пембролизумаб во споредба со хемотерапијата по избор на истражувачот (HR 0,70; 95% CI 0,55-0,90). Во период од 15 недели од контрола, пациентите лекувани со пембролизумаб имале стабилен глобален здравствен статус/QoL, додека оние лекувани со хемотерапија по избор на истражувачот имале опаѓање во глобалниот здравствен статус/QoL. Овие резултати треба да се толкуваат во контекст на студија дизајнирана од отворен тип и со тоа да бидат претпазливо прифатени.



KEYNOTE-052: Испитување од отворен тип кај пациенти со уротелијален карцином кои не биле соодветни за хемотерапија која содржи цисплатин

Безбедноста и ефикасноста на пембролизумаб биле истражувани во KEYNOTE-052, повеќецентрична студија од отворен тип за лекување на локално напреден или метастатски уротелијален карцином кај пациенти кои не биле соодветни за хемотерапија која содржи цисплатин. Пациентите примале пембролизумаб во доза од 200 mg на секои 3 недели до неприфатлива токсичност или прогресија на болеста. Лекувањето можело да продолжи по прогресијата ако пациентот бил клинички стабилен и истражувачот сметал дека ќе има клиничка корист. Пациентите без прогресија на болеста можеле да бидат лекувани до 24 месеци. Студијата ги исклучила пациентите со автоимуна болест или медицинска состојба за која била потребна имunosупресија. Оценката на статусот на тумор била изведена на 9 недели по првата доза, а потоа на секои 6 недели во текот на првата година, проследено на секои 12 недели потоа.

Помеѓу 370 пациенти со уротелијален карцином кои не биле соодветни за хемотерапија која содржи цисплатин, основните карактеристики биле: средна возраст од 74 години (82% на возраст од 65 години или постари); 77% од машки пол; и 89% белци и 7% Азијци. Осумдесет и осум проценити имале M1 болест, а 12% имале M0 болест. Осумдесет и пет проценти од пациентите имале висцерални метастази, вклучувајќи 21% со метастази на црниот дроб. Причините за несоодветност за цисплатин вклучувале: основен клиренс на креатининот <60 mL/min (50%), перформанс-статус според ECOG 2 (32%), перформанс-статус според ECOG 2 и основен клиренс на креатининот <60 mL/min (9%) и друго (срцева инсуфициенција од класа III, периферна невропатија од 2 степен или повеќе и губење на слухот од 2 степен или повеќе; 9%). Деведесет проценти од пациентите претходно не примале третман, а 10% примале претходна адјувантна или неoadјувантна хемотерапија базирана на платина. Осумдесет и еден процент имале примарен тумор во долниот тракт, а 19% од пациентите имале примарен тумор во горниот тракт.

Мерката за исход на примарната ефикасност била ORR како што е оценето со слепиот независен централен преглед (BICR) со користење на RECIST 1.1. Мерките за исход на секундарната ефикасност биле времетраење на одговорот, PFS и OS. Табелата 21 ги резимира клучните мерки на ефикасност за студиската популација врз основа на средното време на контрола од 11,5 месеци за сите пациенти.



Табела 21: Одговор на пембролизумаб од 200 mg на секои 3 недели кај пациенти со уротелијален карцином кои не биле соодветни за хемотерапија која содржи цисплатин во KEYNOTE-052

Крајна точка	n=370
Стапка на објективен одговор*	
ORR %, (95% CI)	29% (24; 34)
Стапка на контрола на болеста†	47%
Целосен одговор	9%
Делумен одговор	20%
Стабилна болест	18%
Времетраење на одговор	
Средна вредност во месеци (опсег)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% со времетраење ≥ 6 месеци	81%‡
Време до одговор	
Средна вредност во месеци (опсег)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Средна вредност во месеци (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
6-месечна PFS стапка	33%
12-месечна PFS стапка	22%
OS	
Средна вредност во месеци (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
6-месечна OS стапка	67%
12-месечна OS стапка	47%

* Оценето со BICR со користење на RECIST 1.1

† Врз основа на најдобар одговор за стабилна болест или подобар

‡ Врз основа на Каплан-Мејер проценки; вклучува 84 пациенти со одговор од 6 месеци или подолго

Направена е анализа во KEYNOTE-052 кај пациенти кои имале PD-L1 CPS <10 (n=251; 68%) или ≥10 (n=110; 30%) врз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (видете ја табела 22).

Табела 22: ORR и OS според PD-L1 експресија

Крајна точка	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110
Стапка на објективен одговор*		
ORR %, (95% CI)	20% (16, 26)	47% (38, 57)
OS		
Средна вредност во месеци (95% CI)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
12-месечна OS стапка	41%	61%

* BICR со користење на RECIST 1.1

KEYNOTE-361 е рандомизирано, контролирано клиничко испитување од отворен тип од фаза III кое е во тек за пембролизумаб со или без комбинација со хемотерапија базирана на платина наспроти хемотерапија како прва линија на третман кај субјекти со напреден или метастатски уротелијален карцином. Прелиминарните податоци од раното разгледување покажале редуцирано преживување со монотерапија со пембролизумаб кај пациенти чии тумори го изразуваат PD-L1 со CPS < 10 во споредба со стандардната хемотерапија.

Врз основа на препораката од страна на надворешната Комисија за надзор на податоци (Data Monitoring Committee), наталожувањето во гранката на монотерапија со пембролизумаб било запрено за пациентите чии тумори имале експресија на PD-L1 со CPS < 10. Гранката на



монотерапија со пембролизумаб останува отворена само за пациентите чии тумори имале експресија на PD-L1 со CPS ≥ 10 . Субјектите чии тумори го изразуваат PD-L1 CPS < 10 и веќе биле вклучени во гранката на монотерапија со пембролизумаб може да продолжат со третманот. Рандомизацијата за хемотерапијата и гранките со хемотерапија-пембролизумаб останува отворена.

Карцином на сквамозни клетки на главата и вратот

KEYNOTE-040: Контролирано испитување кај пациенти со HNSCC кои претходно биле лекувани со хемотерапија која содржи платина

Безбедноста и ефикасноста на пембролизумаб биле истражувани во KEYNOTE-040, повеќецентрична, рандомизирана, контролирана студија од отворен тип за лекување на повторлив или метастатски HNSCC кај пациенти кои имале прогресија на болеста при или по хемотерапијата која содржи платина што им била дадена за повторлив или метастатски HNSCC или по хемотерапија која содржи платина дадена како дел од индукциска, истовремена или адјувантна терапија, а не биле подложени на локална терапија со намера за лекување. Пациентите биле стратифицирани според PD-L1 експресија (TPS $\geq 50\%$), HPV статус и перформанс-статус според ECOG, а потоа биле рандомизирани (1:1) за да примаат пембролизумаб 200 mg на секои 3 недели (n=247) или еден од трите стандардни третмани (n=248): метотрексат 40 mg/m² еднаш неделно (n=64), доцетаксел 75 mg/m² еднаш на секои 3 недели (n=99), или ударна доза од цетуксимаб 400 mg/m², а потоа 250 mg/m² еднаш неделно (n=71). Третманот можел да продолжи и по прогресијата ако пациентот бил клинички стабилен и ако се сметало дека добива клиничка корист според истражувачот. Студијата ги исклучувала пациентите со активна автоимунa болест за која била потребна системска терапија во рок од 2 години од третманот, медицинска состојба за која била потребна имunosупресија, или кои претходно биле лекувани со 3 или повеќе системски режими за повторлив и/или метастатски HNSCC. Проценката на статусот на туморот била направена на 9 недели, а потоа на секои 6 недели до 52 недели, проследено на секои 9 недели до 24 месеци.

Помеѓу 495 пациенти во KEYNOTE-040, 129 (26%) имале тумори со експресија на PD-L1 со TPS $\geq 50\%$ врз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Карактеристиките на основната линија на овие 129 пациенти вклучувале: средна возраст од 62 години (40% на возраст од 65 години или постари); 81% од машки пол; 78% белци, 11% Азијци и 2% црнци; 23% и 77% со перформанс-статус според ECOG 0 или 1, поединечно; и 19% со тумори позитивни на HPV. Шеесет и седум проценти (67%) од пациентите имале M1 болест, а повеќето имале IV стадиум од болеста (IV стадиум 32%, IVa стадиум 14%, IVb стадиум 4% и IVc стадиум 44%). Шеснаесет проценти (16%) имале прогресија на болеста по неоадјувантната или адјувантната хемотерапија која содржи платина, а 84% имале примено 1-2 претходни системски режими за метастатска болест.

Исходот на примарна ефикасност бил OS во популацијат со ITT. Почетната анализа резултирала со HR за OS од 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) со еднострана p-вредност од 0,0316. Средната вредност на OS била 8,4 месеци за пембролизумаб во споредба со 7,1 месеци за стандарден третман. Табелата 23 ги резимира клучните мерки на ефикасност за популацијата со TPS $\geq 50\%$. Каплан-Мејер кривата за OS за популацијата со TPS $\geq 50\%$ е прикажана на слика 13.

Табела 23: Ефикасноста на пембролизумаб 200 mg на секои 3 недели кај пациенти со HNSCC со TPS $\geq 50\%$ кои претходно биле лекувани со хемотерапија со платина во KEYNOTE-040



Крајна точка	Пембролизумаб 200 mg на секои 3 недели n=64	Стандарден третман* n=65
OS		
Број (%) на пациенти со настан	41 (64)	56 (86)
Размер на опасност [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-Вредност [‡]	0,001	
Средна вредност во месеци (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Број (%) на пациенти со настан	52 (81)	58 (89)
Размер на опасност [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-Вредност [‡]	0,003	
Средна вредност во месеци (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Стапка (%) на 6 месеци (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Стапка на севкупен одговор[§]		
ORR %, (95% CI)	26,6% (16,3; 39,1)	9,2% (3,5; 19,0)
p-Вредност [¶]	0,0009	
Целосен одговор	5%	2%
Делумен одговор	22%	8%
Стабилна болест	23%	23%
Времетраење на одговор^{§,¶}		
Средна вредност во месеци (опсег)	Не е постигнато (2,7+; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Број (% ^b) на пациенти со времетраење ≥ 6 месеци	9 (66)	2 (50)

* Метотрексат, доцетаксел, или цетуксимаб

† Размер на опасност (пембролизумаб во споредба со хемотерапија) врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

‡ Еднострани р-Вредност врз основа на стратифициран логаритамски тест за рангирање

§ Оценето со BICR со користење на RECIST 1.1

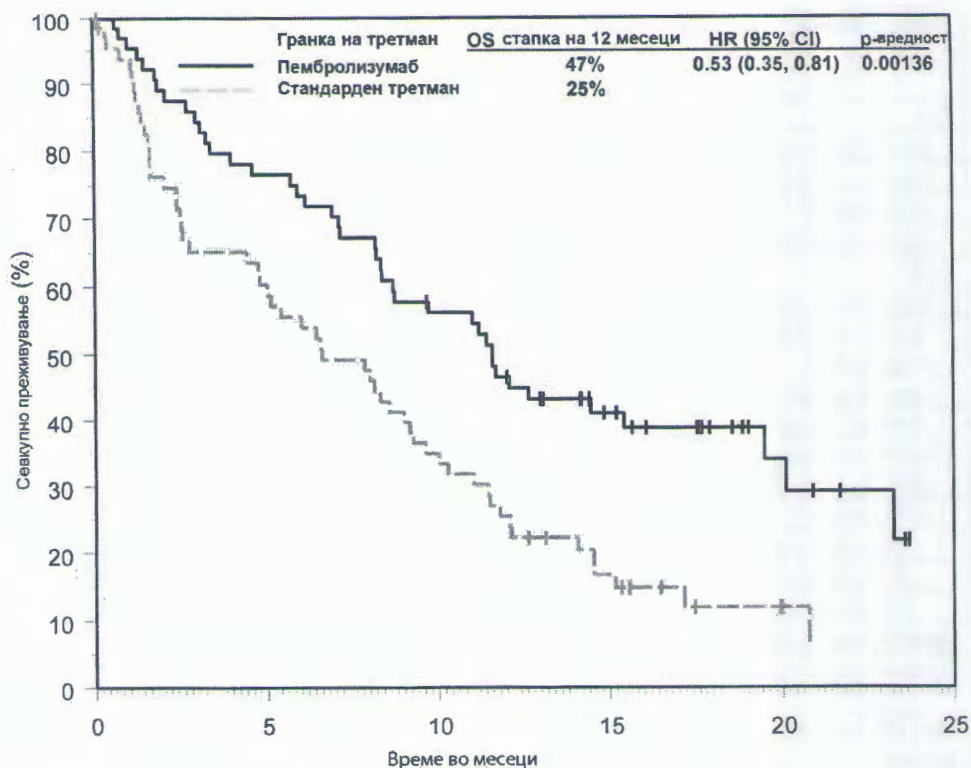
¶ Врз основа на методот на Миетинен и Нурминен

Врз основа на пациенти со најдобар севкупен одговор како потврден целосен или делумен одговор

▷ Врз основа на Каплан-Мејер проценка

Слика 13: Каплан-Мејер крива за севкупно преживување по гранка на третман кај пациенти во KEYNOTE-040 со експресија на PD-L1 (TPS ≥ 50%)





Број со ризик					
Пембролизумаб:	64	49	35	19	7
Стандарден третман:	65	38	22	9	2
					1
					0

Ренален карцином

KEYNOTE-426: Контролирано испитување на комбинирана терапија кај пациенти со ренален карцином (RCC) кои претходно не биле лекувани

Ефикасноста на пембролизумаб во комбинација со акситиниб била испитувана во KEYNOTE-426, рандомизирано, повеќецентрично, активно контролирано испитување од отворен тип спроведено кај пациенти со напреден ренален карцином (RCC) со чиста клеточна компонента, без оглед на статусот на експресија на тумор PD-L1 и категориите на ризични групи на Меѓународниот конзорциум за базата на податоци за метастатски ренален карцином (RCC) (IMDC). Испитувањето ги исклучило пациентите со автоимунa болест или медицинска состојба за која била потребна имunosупресија. Рандомизацијата била стратифицирана според ризичните категории (погодни наспроти средни наспроти слаби) и географскиот регион (Северна Америка наспроти Западна Европа наспроти „останатиот дел од светот“). Пациентите биле рандомизирани (1:1) на една од следните гранки на третман:

- пембролизумаб од 200 mg интравенски на секои 3 недели во комбинација со акситиниб од 5 mg перорално, два пати дневно. На пациентите кои го поднесувале акситиниб од 5 mg два пати дневно во 2 консекutивни циклуси на лекување (т.е. 6 недели) без несакани дејства од акситиниб поврзани со лекувањето од > 2 степен и со добро контролиран крвен притисок до $\leq 150/90$ mm Hg им било дозволено покачување на дозата од акситиниб до 7 mg два пати дневно. Покачувањето на дозата од акситиниб до 10 mg два пати дневно било дозволено со користење на истите критериуми. Акситиниб можел да биде прекинат или редуциран до 3 mg два пати дневно и последователно на 2 mg два пати дневно за справување со токсичноста.
- сунитиниб од 50 mg перорално, еднаш дневно во период од 4 недели, а потоа без третман во период од 2 недели.

Лекувањето со пембролизумаб и акситиниб продолжило сè до прогресија на болеста дефинирана со RECIST v1.1 како што е верифицирано преку BICR или потврдено од страна на истражувачот, неприфатлива токсичност, или за пембролизумаб, максимум од 24 месеци. Давањето пембролизумаб и акситиниб било дозволено по прогресија на болеста дефинирана со



RECIST ако пациентот бил клинички стабилен и се сметало дека добива клиничка корист според мислењето на истражувачот. Проценката на статусот на туморот била извршена на основната линија, по рандомизацијата во 12 недела, а потоа проследено на секои 6 недели до 54 недела, а потоа на секои 12 недели. Хемиски и хематолошки лабораториски тестови биле изведени на секој циклус.

Биле рандомизирани вкупно 861 пациент. Карактеристиките на студиската популација биле: средна возраст од 62 години (опсег: 26 до 90); 38% на возраст од 65 години или постари; 73% од машки пол; 79% белци и 16% Азијци; 80% имале Карнофски перформанс скор (KPS) 90-100 и 20% имале KPS 70-80; дистрибуцијата на пациенти според ризичните категории на IMDC била 31% погодни, 56% средна и 13% слаба.

Мерките на исходот на примарна ефикасност биле OS и PFS (како што е оценето со BICR со користење на RECIST v1.1). Мерките на исходот на секундарна ефикасност биле ORR и времетраење на одговорот, како што е оценето со BICR со користење на RECIST v1.1. Средното време на контрола било 13,2 месеци (опсег: 0,1 до 21,5 месеци). Табелата 24 ги резимира клучните мерки на ефикасност од претходно одредената меѓувремена анализа. Каплан-Мејер кривите за OS и PFS базирани на дополнителни четири месеци од контрола се прикажани во сликите 14 и 15.



Табела 24: Резултати од ефикасноста во KEYNOTE-426

Крајна точка	Пембролизумаб Акситиниб n=432	Сунитиниб n=429
OS		
Број на настани (%)	59 (14%)	97 (23%)
Средна вредност во месеци (95% CI)	Не е постигнато (NA, NA)	Не е постигнато (NA, NA)
Размер на опасност* (95% CI)	0,53 (0,38; 0,74)	
p-Вредност†	0,00005	
PFS‡		
Број на настани (%)	183 (42%)	213 (50%)
Средна вредност во месеци (95% CI)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Размер на опасност* (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)	
p-Вредност†	0,00012	
Стапка на севкупен одговор		
ORR§% (95% CI)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Целосен одговор	6%	2%
Делумен одговор	53%	34%
p-Вредност¶	< 0,0001	
Времетраење на одговор		
Средна вредност во месеци (опсег)	Не е постигнато (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Број (%#) на пациенти со времетраење ≥ 6 месеци	161 (88%)	84 (81%)
Број (%#) на пациенти со времетраење ≥ 12 месеци	58 (71%)	26 (62%)

* Врз основа на стратифициран пропорционален модел на опасност според Кокс

† Врз основа на стратифициран логаритамски тест за рангирање

‡ Оценето со BICR со користење на RECIST 1.1

§ Врз основа на пациенти со најдобар севкупен одговор како потврден комплетен или делумен одговор

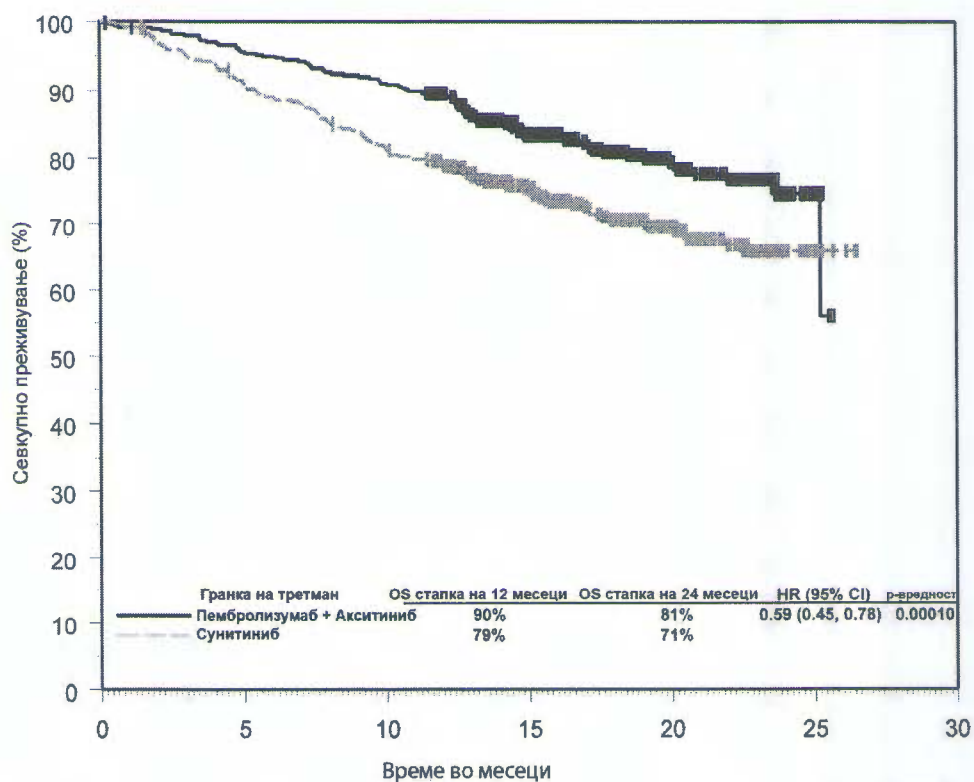
¶ Врз основа на методот на Миетинен и Нурминен стратифициран според ризичната група на IMDC и географскиот регион

Врз основа на Каплан-Мејер проценка

NA = не е достапно



Слика 14: Каплан-Мејер крива за севкупно преживување по гранка на третман во KEYNOTE-426 (популација со намера за лекување)*

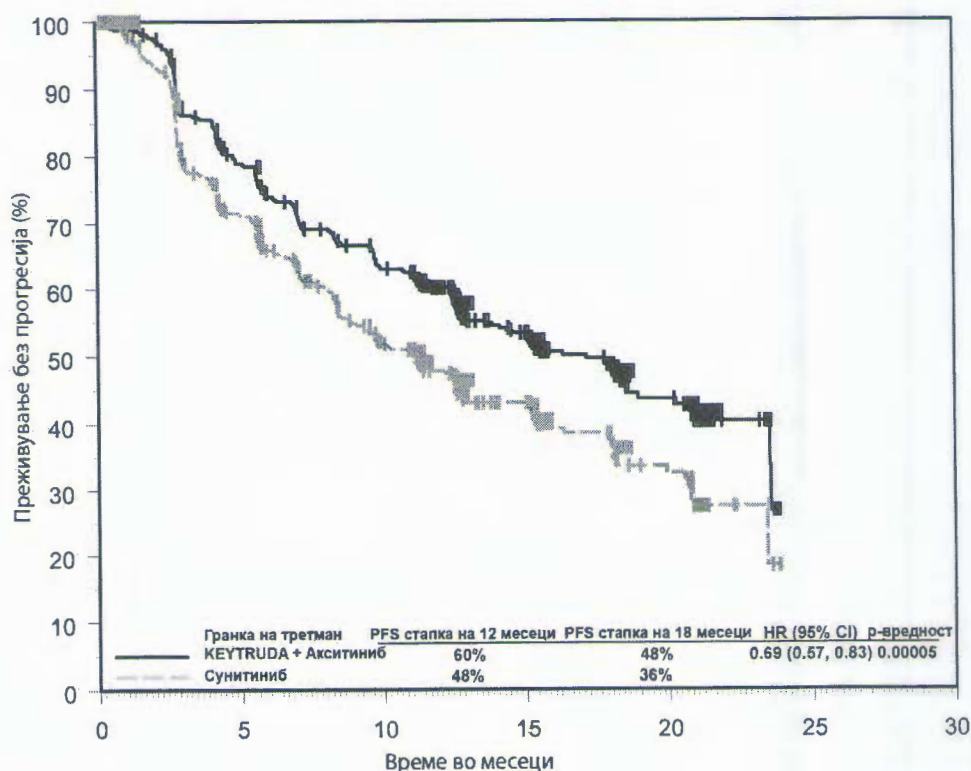


Број со ризик						
Пембролизумаб + Акситиниб:	432	411	392	275	133	9
Сунитиниб:	429	389	346	230	111	6

*p-вредноста е номинална. Видете ја табела 24 за p-вредноста за инференцијален тест на OS врз основа на претходно одредена меѓувремена анализа, каде што била постигната статистичка значајност.



Слика 15: Каплан-Мејер крива за преживување без прогресија по гранка на третман во KEYNOTE-426 (популација со намера за лекување)*



Број со ризик

	0	5	10	15	20	25	30
KEYTRUDA + Акситиниб:	432	324	247	145	51	0	0
Сунитиниб:	429	277	175	90	32	0	0

*p-вредноста е номинална. Видете ја табела 24 за p-вредноста за инференцијален тест на PFS врз основа на претходно одредена меѓувремена анализа, каде што била постигната статистичка значајност.

Биле изведени анализи на подгрупа преку вклучувањето во KEYNOTE-426 кај пациенти со PD-L1 CPS ≥ 1 [комбинација на пембролизумаб/акситиниб: n=243 (56%) наспроти сунитиниб: n=254 (59%)]; CPS < 1 [комбинација на пембролизумаб/акситиниб: n=167 (39%) наспроти сунитиниб: n=158 (37%)], а кај пациенти од ризични категории на IMDC со погодна [комбинација на пембролизумаб/акситиниб: n=138 (32%) наспроти сунитиниб: n=131 (31%)]; средна [комбинација на пембролизумаб/акситиниб: n=238 (55%) наспроти сунитиниб: n=246 (57%)]; и слаба [комбинација на пембролизумаб/акситиниб: n=56 (13%) наспроти сунитиниб: n=52 (12%)]. Била забележана корист од OS и PFS без оглед на нивото на експресија на PD-L1. Испитувањето на KEYNOTE-426 не било покренато за да ја оценува ефикасноста на индивидуални подгрупи. Табелата 25 ги резимира мерките на ефикасност според ризичните категории на IMDC од претходно одредената меѓувремена анализа.

Табела 25: Резултати од ефикасноста во KEYNOTE-426 според ризичните категории на IMDC

Крајна точка	Пембролизумаб+ Акситиниб n=432	Сунитиниб n=429	Пембролизумаб+Акситиниб наспроти Сунитиниб
OS	12-месечна OS стапка, % (95% CI)		OS HR (95% CI)
Погодно	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Средно	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Слабо	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)



PFS	Средно време (95% CI), месеци		PFS HR (95% CI)
Погодно	17,7 (15,2; NA)	12,7 (11,5; NA)	0,81 (0,53; 1,24)
Средно	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,70 (0,54; 0,91)
Слабо	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)
Потврден ORR	% (95% CI)		ORR разлика, % (95% CI)
Погодно	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Средно	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Слабо	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)

NA = не е достапно

Била изведена понова анализа на OS кога пациентите имале средно време на контрола од 16,6 месеци (опсег: 0,1 до 26,3 месеци). Во времето на оваа анализа, размерот на опасност во севкупната популација (95% CI) бил 0,59 (0,45; 0,78) со 84/432 (19,4%) настани во гранката со комбинација и 122/429 (28,4%) настани во гранката со сунитиниб. 12-месечната стапка на OS била 89,5% (95% CI 86,2; 92,1) за пембролизумаб во комбинација со акситиниб и 78,8% (95% CI 74,7; 82,4) за сунитиниб. 18-месечната стапка на OS била 81,0% (95% CI 76,7; 84,6) за пембролизумаб во комбинација со акситиниб и 70,7% (95% CI 65,8; 75,1) за сунитиниб. За ризичната категорија на IMDC, размерот на опасност на OS за погодната ризична група бил 0,94 (95% CI 0,43; 2,07), за средната ризична група размерот на опасност на OS бил 0,52 (95% CI 0,36; 0,75), а за слабата ризична група размерот на опасност на OS бил 0,50 (95% CI 0,29; 0,87).

Педијатриска популација

Во KEYNOTE-051, на 154 педијатриски пациенти (60 деца на возраст од 6 месеци до помалку од 12 години и 94 адолесценти на возраст од 12 години до 18 години) со напреден меланом или позитивни на PD-L1 напредни, релапсни, или рефракторни цврсти тумори или лимфом им бил даван пембролизумаб од 2 mg/kg на секои 3 недели. Сите пациенти примале пембролизумаб со средна вредност од 3 дози (опсег 1-35 дози), со 130 пациенти (84,4%) кои примале пембролизумаб во 2 дози или повеќе. Учесниците биле вклучени за 28 типови на тумор преку примарна дијагноза. Највообичаените типови на тумор преку хистологија биле Хоџкин лимфом (11,7%), глиобластом мултиформе (9,1%), невробластом (6,5%), остеосарком (6,5%) и меланом (5,2%). Од 154 пациенти, 134 биле вклучени со цврсти тумори, 18 со Хоџкин лимфом, а 2 со други лимфоми. Кај пациентите со цврсти тумори и други лимфоми, ORR бил 5,9%, ниту еден пациент немал целосен одговор и 8 пациенти (5,9%) имале делумен одговор. Кај популацијата со Хоџкин лимфом, ORR бил 50,0%, 2 пациенти (11,1%) имале целосен одговор и 7 пациенти (38,9%) имале делумен одговор.

Европската агенција за лекови ја одложи обврската за поднесување на резултатите од студиите со пембролизумаб во една или повеќе подгрупи на педијатриската популација со третман на Хоџкин лимфом (видете го делот 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетиката на пембролизумаб била проучувана кај 2.993 пациенти со метастатски меланом или неоперабилен меланом, NSCLC или карцином, кои примале дози во опсег од 1 до 10 mg/kg на секои 2 недели, 2 до 10 mg/kg на секои 3 недели или 200 mg на секои 3 недели.

Апсорпција

Пембролизумаб се дозира интравенски и според тоа тој е веднаш и целосно биорасположлив

Дистрибуција

Конзистентно со ограничената екстраваскуларна дистрибуција, волуменот на дистрибуција на пембролизумаб во стабилна состојба е мал (~6,0 L; CV: 20%). Како што се очекува за антитело, пембролизумаб не се врзува со протеините во плазмата на специфичен начин.



Биотрансформација

Пембролизумаб се катаболизира преку неспецифични патишта; метаболизмот не придонесува во неговиот клиренс.

Елиминација

CL на пембролизумаб е приближно 23% понизок (геометриска средина, 195 mL/ден [CV%: 40%]) по постигнување на максимална промена при стабилна состојба во споредба со првата доза (252 mL/ден [CV%: 37%]); ова намалување кај CL со време не се смета за клинички значајно. Геометриската средна вредност (CV%) за терминалниот полуживот е 22 дена (32%) при стабилна состојба.

Линеарност/нелинеарност

Изложеноста на пембролизумаб како што е изразено од пик концентрациите (C_{max}) или зона под кривата за времето на концентрација во плазмата (AUC) ја зголемило дозата пропорционално во рамки на опсегот за ефикасност на дозата. Стабилни концентрации на пембролизумаб биле достигнати за 16 недели со повторено дозирање со режим на секои 3 недели, а системската акумулација била 2,1-пати. Средните вредности на најниските концентрации (C_{min}) при стабилна состојба биле приближно 22 mcg/mL на доза од 2 mg/kg на секои 3 недели и 29 mcg/mL на доза од 200 mg на секои 3 недели. Средната вредност на зоната под кривата за времето на концентрација при стабилна состојба во период од 3 недели ($AUC_{0-3\text{ недели}}$) била 794 mcg·ден/mL на доза од 2 mg/kg на секои 3 недели и 1.053 mcg·ден/mL на доза од 200 mg на секои 3 недели.

По давањето на пембролизумаб од 200 mg на секои 3 недели кај пациенти со cHL, забележаната средна вредност на C_{min} во стабилна состојба била до 40% повисока отколку таа кај другите типови на тумор лекувани со истата доза; сепак, опсегот на најниските концентрации е сличен. Нема забележителни разлики во средната вредност на C_{max} помеѓу cHL и другите типови на тумор. Врз основа на достапните податоци за безбедност кај cHL и другите типови на тумор, овие разлики не се клинички значајни.

Посебни популации

Ефектите на разни коваријации врз фармакокинетиката на пембролизумаб биле оценувани во популациски фармакокинетички анализи. Следните фактори немале клинички важен ефект врз клиренсот на пембролизумаб: возраст (во опсег од 15-94 години), пол, раса, слабо до умерено бубрежно нарушување, слабо нарушување на црниот дроб и оптеретување со тумор. Поврзаноста помеѓу телесната тежина и клиренсот ја поддржува употребата или на фиксна доза или на дозирање врз основа на телесната тежина за да се обезбеди адекватна и слична контрола на изложеност. Концентрациите на пембролизумаб со дозирање врз основа на тежината со 2 mg/kg на секои 3 недели кај педијатриски пациенти (2 до 17 години) се споредливи со тие кај возрасни лица при истата доза.

Бубрежно нарушување

Ефектот на бубрежното нарушување врз клиренсот на пембролизумаб бил оценуван преку популациски фармакокинетички анализи кај пациенти со слабо до умерено бубрежно нарушување во споредба со пациенти со нормална бубрежна функција. Немало клинички важни разлики во клиренсот на пембролизумаб помеѓу пациентите со слабо или умерено бубрежно нарушување и пациентите со нормална бубрежна функција. Пембролизумаб не бил проучуван кај пациенти со тешко бубрежно нарушување.

Нарушување на црниот дроб

Ефектот на нарушувањето на црниот дроб врз клиренсот на пембролизумаб бил оценуван преку популациски фармакокинетички анализи кај пациенти со слабо нарушување на црниот дроб (како што е дефинирано со употреба на критериумите за дисфункција на црниот дроб на Националниот институт за канцер на САД) во споредба со пациенти со нормална функција на црниот дроб. Немало клинички важни разлики во клиренсот на пембролизумаб помеѓу пациентите со слабо нарушувањето на црниот дроб и пациентите со нормална функција на



црниот дроб. Пембролизумаб не бил проучуван кај пациенти со умерено до тешко нарушувањето на црниот дроб (видете го делот 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Безбедноста на пембролизумаб била оценувана во 1-месечна и 6-месечна студија за токсичност на повторена доза кај Циномолгус мајмуни на кои им биле давани интравенски дози од 6, 40 или 200 mg/kg еднаш неделно во 1-месечна студија и еднаш на секои две недели во 6-месечна студија, проследена од 4-месечен период без третман. Не биле забележани никакви наоди од токсиколошка важност, а нивото на незабележани несакани ефекти (NOAEL) и во двете студии било ≥ 200 mg/kg, што создало повеќекратна изложеност од 19 и 94 пати од изложеноста кај луѓе при дози од 10 и 2 mg/kg, поединечно. Повеќекратната изложеност помеѓу NOAEL и човечката доза од 200 mg/kg била 74.

Не биле спроведени студии со пембролизумаб за животинска репродукција. Повеќот PD-1/PD-L1 се смета дека е инволвиран во одржување на толеранцијата на фетусот во текот на бременоста. Блокада на сигнализирање на PD-L1 се покажала кај моделите на бременост на глодари со која се прекинува толеранцијата за фетусот и резултира во зголемена загуба на фетусот.

Не биле спроведени студии со пембролизумаб за животинска фертилност. Во 1-месечни и 6-месечни токсиколошки студии за повторена доза кај мајмуни, немало забележливи ефекти кај машките и женските репродуктивни органи; сепак, многу животни во овие студии не биле сексуално зрели.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

L-хистидин, L-хистидин хидрохлорид монохидрат, сахароза, полисорбат 80

6.2 Некомпатибилности

Во отсуство на студии за компатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови освен со оние кои се спомнати во делот 6.6.

6.3 Рок на траење

Неотворена вијала
3 години.

По реконституција

Од микробиолошка гледна точка, реконституираниот или разреден раствор мора веднаш да се употреби. Да не се замрзнува реконституираниот или разреден раствор. Доколку не се употреби веднаш, хемиската и физичката употребна стабилност на KEYTRUDA се покажала во период од 96 часа на температура од 2°C до 8°C. Во тие 96 часа на вкупно задржување од реконституцијата може да се вклучат до 6 часа на собна температура (на или под 25°C). Ако се во фрижидер, оставете ги вијалите и/или интравенските кеси да добијат собна температура пред употребата.

6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување

Да се чува во фрижидер (2°C – 8°C).

За условите за чување по реконституција или разредување на лекот видете го делот 6.3.



6.5 Природа и содржина на садот

Вијала од 15 mL од стакло тип I, со сив бромобутилен затворац и алуминиумска обвивка за запечатување со капаче кое се отстранува со боја на авокадо, која содржи 50 mg пембролизумаб.

Секое картонско пакување содржи една вијала.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Подготовка и давање на лекот

- Пред реконституцијата, вијалата со лиофилизиран прашок може да стои надвор од фрижидер (на температура на или под 25°C) во период до 24 часа.
- Асептично додадете 2,3 mL вода за инјекции за да добиете 25 mg/mL (pH 5,2-5,8) раствор од KEYTRUDA. Секоја вијала содржи вишок полнење од 10 mg (0,4 mL) за да се осигура добивање на 50 mg од KEYTRUDA од една вијала. По реконституцијата, 1 mL концентрат содржи 25 mg пембролизумаб.
- За да избегнете создавање на пена, додавајте ја водата по сидовите на вијалата а не директно во лиофилизираниот прашок.
- Полека вртете ја вијалата за да овозможите реконституција на лиофилизираниот прашок. Оставете ја до 5 минути за да се изгубат меурчињата. Не протресувајте ја вијалата.
- Парентералните лекови треба визуелно да се прегледаат за присуство на честички и обезбојување пред да бидат дадени. Реконституираниот раствор KEYTRUDA е бистар до слаба боја на опал, безбоен до малку жолт раствор. Исфрлете ја вијалата ако се забележуваат видливи честички.
- Извлекете го потребниот волумен до 2 mL (50 mg) од KEYTRUDA и пренесете го во интравенска кеса која содржи 9 mg/mL (0,9%) натриум хлорид или 50 mg/mL (5%) глюкоза за да подготвите разреден раствор со финална концентрација која е во опсег од 1 до 10 mg/mL. Промешајте го разредениот раствор со внимателно превртување.
- Од микробиолошка гледна точка, реконституираниот или разреден раствор мора веднаш да се употреби. Да не се замрзнува реконституираниот или разреден раствор. Доколку не се употреби веднаш, хемиската и физичката употребна стабилност на KEYTRUDA се покажала во период од 96 часа на температура од 2°C до 8°C. Во тие 96 часа на вкупно задржување од реконституцијата може да се вклучат до 6 часа на собна температура (на или под 25°C). Ако се во фрижидер, оставете ги вијалите и/или интравенските кеси да добијат собна температура пред употребата. Полупросирни до бели протеински честички може да се приметат во разредениот раствор. Дадете го растворот за инфузија интравенски во период од 30 минути со употреба на стерилен, непирогенски, вграден или додаден филтер со ниско-протеинско врзување од 0,2 до 5 µm.
- Не давајте истовремено други лекови преку истата линија за инфузија.
- KEYTRUDA е само за единечна употреба. Исфрлете ја неупотребената количина која ќе остане во вијалата.

Секој неупотребен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Претставништво ШЕРИНГ-ПЛАУ ЦЕАГ Скопје

Ул. Даме Груев бр. 28, 5-ти кат, 1000 Скопје, Р.Македонија, Тел. 3217 268

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-268/2



9. ДАТА НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

08.02.2016

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2019

Деталните информации за овој лек се достапни на веб страницата на Европската агенција за лекови: <http://www.ema.europa.eu>.

