

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu 4 ml de concentrat conține pembrolizumab 100 mg.

Fiecare ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.

Pembrolizumab este un anticorp monoclonal umanizat cu acțiune împotriva receptorului 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1 – programmed cell death-1) (izotipul IgG4/kappa cu o modificare a secvenței de stabilizare în regiunea Fc) produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, cu pH-ul 5,2-5,8.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Melanom

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom avansat (nerezecabil sau metastatic).

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom stadiul IIB, IIC sau III și la care s-a efectuat rezecție completă (vezi pct. 5.1).

Carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*)

KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recurență, la adulți (pentru criteriile de selecție, vezi pct. 5.1).

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, care prezintă risc crescut de recurență în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de platină (pentru criteriile de selecție, vezi pct. 5.1).

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

KEYTRUDA este indicat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic non-scuamos, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutații EGFR sau ALK pozitive.

KEYTRUDA este indicat în asociere cu carboplatină și fie paclitaxel, fie nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic scuamos, la adulți.

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP $\geq 1\%$ și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratament specific înaintea administrării KEYTRUDA.

Mezoteliom pleural malign (MPM)

KEYTRUDA este indicat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru tratamentul de primă linie la adulți cu mezoteliom pleural malign non-epitelioid nerezecabil.

Limfom Hodgkin clasic (LHc)

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puțin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament.

Carcinom urotelial

KEYTRUDA este indicat în asociere cu enfortumab vedotin pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic, la adulți.

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină (vezi pct. 5.1).

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - *Combined Positive Score*) ≥ 10 (vezi pct. 5.1).

Carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*)

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului local avansat rezecabil, ca tratament neoadjuvant, continuat ca tratament adjuvant în asociere cu radioterapie cu sau fără administrarea concomitentă de cisplatină, iar apoi în monoterapie, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 (vezi pct. 5.1).

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului, recurent sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP $\geq 50\%$ și la care afecțiunea progresează în timpul sau după chimioterapia care conține săruri de platină (vezi pct. 5.1).

Carcinom renal (RCC, renal cell carcinoma)

KEYTRUDA este indicat în asociere cu axitinib pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți (vezi pct. 5.1).

KEYTRUDA este indicat în asociere cu lenvatinib pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți (vezi pct. 5.1).

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice (pentru criteriile de selecție, vezi pct. 5.1).

Cancere cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability-high*) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*)

Cancer colorectal (CCR)

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în următoarele situații:

- tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic;
- tratamentul cancerului colorectal nerezecabil sau metastatic, după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidină.

Cancere non-colorectale

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul următoarelor tumori MSI-H sau dMMR, la adulți cu:

- carcinom endometrial avansat sau recurent, care prezintă progresie a bolii în timpul sau după tratamentul anterior cu o terapie care conține săruri de platină, indiferent de setarea administrării acesteia, și care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală curativă sau radioterapie;
- cancer gastric, de intestin subțire sau biliar, nerezecabil sau metastatic, care prezintă progresie a bolii în timpul sau după administrarea a cel puțin unui tratament anterior.

Carcinom esofagian

KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 (vezi pct. 5.1).

Cancer mamar triplu negativ (TNBC, *triple-negative breast cancer*)

KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență (vezi pct. 5.1).

KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică (vezi pct. 5.1).

Carcinom endometrial (CE)

KEYTRUDA este indicat în asociere cu carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic.

KEYTRUDA este indicat în asociere cu lenvatinib pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent, la adulți care prezintă progresie a bolii în timpul sau după tratamentul anterior cu

o terapie care conține săruri de platină, indiferent de setarea administrării acesteia, și care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală curativă sau radioterapie.

Cancer cervical (de col uterin)

KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioradioterapie (radioterapie cu fascicul extern, urmată de brahiterapie) pentru tratamentul cancerului cervical local avansat Stadiul III - IVA, conform stadializării FIGO 2014, la adulți cărora nu li s-a efectuat anterior tratament curativ.

KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE)

KEYTRUDA este indicat în asociere cu trastuzumab, chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-pozitiv, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 (vezi pct. 5.1).

Carcinom de tract biliar (BTC, *biliary tract carcinoma*)

KEYTRUDA este indicat în asociere cu gemcitabină și cisplatină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului de tract biliar local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul neoplasmului.

Testarea PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu KEYTRUDA pe baza expresiei tumorale PD-L1 trebuie confirmată printr-un test validat (vezi pct. 4.1, 4.4, 4.8 și 5.1).

Testarea MSI/MMR

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu KEYTRUDA pe baza statusului tumoral MSI-H/dMMR trebuie confirmată printr-un test validat (vezi pct. 4.1 și 5.1).

Doze

Doza recomandată de KEYTRUDA la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste cu LHC, sau la pacienți adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom, este de 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pentru utilizarea în asociere, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru tratamentele concomitente.

Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile (și până la durata maximă a tratamentului, dacă este specificată pentru o indicație). S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu, o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele câteva luni urmate de reducerea tumorii). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Pentru tratamentul adjuvant al melanomului, NSCLC sau RCC, KEYTRUDA trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu KEYTRUDA ca neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 4 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 2 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu KEYTRUDA în monoterapie pentru o perioadă de 13 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 7 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienților care prezintă progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau apariția toxicității inacceptabile legată de administrarea KEYTRUDA ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, nu trebuie să li se administreze KEYTRUDA în monoterapie ca tratament adjuvant.

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al HNSCC local avansat rezecabil, pacienții trebuie tratați cu KEYTRUDA ca neoadjuvant în monoterapie pentru o perioadă de 2 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 1 doză a 400 mg sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu KEYTRUDA în asociere cu radioterapie cu sau fără administrarea concomitentă de cisplatină pentru o perioadă de 3 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 2 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni, urmat de KEYTRUDA în monoterapie pentru o perioadă de 12 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 6 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienților care prezintă progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau apariția toxicității inacceptabile legată de administrarea KEYTRUDA în monoterapie ca tratament neoadjuvant nu trebuie să li se administreze KEYTRUDA în asociere cu radioterapie cu sau fără administrarea concomitentă de cisplatină ca tratament adjuvant.

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al TNBC, pacienții trebuie tratați cu KEYTRUDA ca neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 8 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 4 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu KEYTRUDA în monoterapie pentru o perioadă de 9 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 5 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienților care prezintă progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau apariția toxicității inacceptabile legată de administrarea KEYTRUDA ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, nu trebuie să li se administreze KEYTRUDA în monoterapie ca tratament adjuvant.

Pentru cancerul cervical local avansat, pacienții trebuie tratați cu KEYTRUDA concomitent cu chimioradioterapie, urmate de administrarea KEYTRUDA în monoterapie. KEYTRUDA poate fi administrat fie în doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie în doză de 400 mg la interval de 6 săptămâni până la confirmarea progresiei bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pe o perioadă de până la 24 luni.

Amânarea administrării dozei sau întreruperea tratamentului (vezi și pct. 4.4)

Nu este recomandată reducerea dozei de KEYTRUDA. Pentru a gestiona reacțiile adverse, administrarea KEYTRUDA trebuie amânată sau întreruptă, așa cum este descris în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului pentru KEYTRUDA

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradele 3 sau 4, sau recurență de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradele 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori ale creatininei > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale creatininei > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
Endocrinopatii	Insuficiență suprarenală de gradul 2 și hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală
	Insuficiență suprarenală de gradele 3 sau 4 sau hipofizită simptomatică	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociat cu cetoacidoză	Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
	Hipertiroidism de grad ≥ 3	
Hepatită	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul

NOTĂ: pentru pacienții cu RCC tratați cu **pembrolizumab în asociere cu axitinib** cu valori crescute ale enzimelor hepatice, vezi

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
ghidul de administrare ce urmează după acest tabel.	În cazul metastazelor hepatice cu creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT $\geq 50\%$ și durată ≥ 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	În funcție de severitatea și tipul reacției (gradul 2 sau gradul 3)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Național al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

* Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de KEYTRUDA, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu KEYTRUDA trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în Tabelul 1, tratamentul cu KEYTRUDA, în monoterapie sau ca tratament asociat, trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

Doar la pacienții cu LHc, în cazul toxicității hematologice de gradul 4, administrarea KEYTRUDA trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1.

KEYTRUDA în asociere cu axitinib la pacienți cu RCC

Pentru pacienții cu RCC tratați cu KEYTRUDA în asociere cu axitinib, vezi RCP referitor la administrarea axitinib. Când este utilizat în asociere cu pembrolizumab, pot fi luate în considerare creșteri ale dozei de axitinib peste doza inițială de 5 mg la intervale de șase săptămâni sau mai lungi (vezi pct. 5.1).

În cazul valorilor crescute ale enzimelor hepatice, la pacienții cu RCC tratați cu KEYTRUDA în asociere cu axitinib:

- Dacă ALT sau AST ≥ 3 ori LSVN dar < 10 ori LSVN fără ca simultan bilirubina totală ≥ 2 ori LSVN, atât administrarea KEYTRUDA cât și a axitinib trebuie amânate până când aceste reacții adverse se ameliorează la gradele 0-1. Poate fi luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi. Pot fi luate în considerare reluarea tratamentului cu un singur medicament sau reluarea secvențială a tratamentului cu ambele medicamente, după ameliorare. În cazul reluării tratamentului cu axitinib, scăderea dozei conform RCP axitinib poate fi luată în considerare.
- Dacă ALT sau AST ≥ 10 ori LSVN sau > 3 ori LSVN simultan cu bilirubina totală ≥ 2 ori LSVN, atât administrarea KEYTRUDA cât și a axitinib trebuie întrerupte definitiv și poate fi luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi.

KEYTRUDA în asociere cu lenvatinib

Atunci când este utilizat în asociere cu lenvatinib, administrarea unuia sau ambelor medicamente trebuie întreruptă, după caz. Administrarea lenvatinib trebuie amânată, doza trebuie scăzută sau tratamentul trebuie întrerupt, în conformitate cu instrucțiunile din RCP pentru lenvatinib cu privire la asocierea cu pembrolizumab. Nu este recomandată reducerea dozei pentru KEYTRUDA.

Pacienții tratați cu KEYTRUDA trebuie să primească cardul pacientului și să fie informați despre riscurile administrării KEYTRUDA (vezi de asemenea prospectul).

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, exceptând pacienții copii și adolescenți cu melanom sau LHC. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

KEYTRUDA este destinat utilizării intravenoase. Acesta trebuie administrat în perfuzie cu durată de 30 minute. KEYTRUDA nu trebuie administrat sub forma unei injecții intravenoase rapide sau în bolus.

La administrarea KEYTRUDA ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, KEYTRUDA trebuie administrat primul.

La administrarea KEYTRUDA ca parte a unei asocieri cu enfortumab vedotin, KEYTRUDA trebuie administrat după enfortumab vedotin, atunci când este administrat în aceeași zi.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evaluarea statusului PD-L1

La evaluarea statusului PD-L1 al tumorii, este important ca o metodologie bine validată și solidă să fie aleasă pentru a minimiza determinările fals negative sau fals pozitive.

Reacții adverse mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab au apărut reacții adverse mediate imun, incluzând cazuri severe și letale. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu

pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de KEYTRUDA dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții cu boală autoimună (BAI) preexistentă, datele din studiile observaționale sugerează că riscul de reacții adverse mediate imun în urma tratamentului cu un inhibitor al punctului de control imunitar poate fi crescut, comparativ cu riscul la pacienții fără BAI preexistentă. În plus, exacerbările BAI preexistente au fost frecvente, dar majoritatea au fost de intensitate ușoară și abordabile terapeutic.

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de pneumonită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de colită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3 (vezi pct. 4.2). Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

Hepatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de hepatită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și la momentul indicat în funcție de evaluarea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5-1 mg/kg și zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab (vezi pct. 4.2).

Nefrită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de nefrită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4 (vezi pct. 4.2).

Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism.

În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab a fost raportată insuficiență suprarenală (primară și secundară). La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de hipofizită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi și, în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei simptomatice. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei (vezi pct. 4.2). Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obținerea controlului metabolic (vezi pct. 4.2).

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat tulburări tiroidiene, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită, care pot surveni în orice moment pe durata tratamentului. Hipotiroidismul este raportat mai frecvent la pacienții cu HNSCC care au efectuat anterior radioterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și la momentul indicat în funcție de evaluarea clinică) și a semnelor și simptomelor clinice de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1 . Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Reacții adverse cutanate mediate imun

Reacții cutanate severe mediate imun au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor cutanate severe suspectate și trebuie excluse alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse,

administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 și trebuie administrați corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab (vezi pct. 4.8). În cazul suspiciunii de SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2).

Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol, în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacții adverse mediate imun

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză, encefalită, mielită, vasculită, colangită sclerozantă, gastrită, cistită non-infecțioasă, hipoparatiroidism și pericardită (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de KEYTRUDA dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Reacții adverse legate de transplant

Rejetul de transplant de organ solid

Ulterior introducerii pe piață, a fost raportat rejetul de transplant de organ solid la pacienții tratați cu inhibitori ai PD-1. Tratamentul cu pembrolizumab poate crește riscul de rejet la primitorii de transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie analizat beneficiul tratamentului cu pembrolizumab raportat la riscul posibil de rejet de organ.

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)

TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab. Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.8).

TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariția BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariție a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab. La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariție a BGcG.

Reacții asociate administrării în perfuzie

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie (vezi pct. 4.8). În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab (vezi pct. 4.2). Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

Utilizarea pembrolizumab în asociere cu chimioterapie

Pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc potențial, pentru fiecare pacient în parte (vezi pct. 5.1).

Precauții specifice afecțiunii

Utilizarea pembrolizumab la pacienții cu carcinom urotelial cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină

La pacienții cu factori de prognostic mai rezervat și/sau cu boală agresivă, înainte de inițierea tratamentului, medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului pembrolizumab. La pacienții cu carcinom urotelial, pe parcursul a 2 luni a fost observat un număr mai mare de decese în cazul tratamentului cu pembrolizumab, comparativ cu chimioterapia (vezi pct. 5.1). Factorii asociați cu decesele timpurii au fost boala cu progresie rapidă în timpul tratamentului anterior cu săruri de platină și metastazele hepatice.

Utilizarea pembrolizumab la pacienții cu carcinom urotelial care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea de chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10

Caracteristicile inițiale și de prognostic ale bolii în cadrul populației de studiu din KEYNOTE-052 au inclus o proporție de pacienți eligibili pentru administrarea unei combinații pe bază de carboplatină, pentru care beneficiul a fost evaluat într-un studiu comparativ (KEYNOTE-361). În KEYNOTE-361 a fost observat un număr mai mare de decese pe parcursul a 6 luni de la inițierea tratamentului, urmat de un beneficiu privind supraviețuirea pe termen lung, în cazul tratamentului cu pembrolizumab în monoterapie, comparativ cu chimioterapie (vezi pct. 5.1). Nu a putut fi identificat niciun factor specific asociat deceselor timpurii. Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului pembrolizumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu carcinom urotelial care sunt considerați eligibili pentru administrarea de chimioterapie combinată pe bază de carboplatină. KEYNOTE-052 a inclus, de asemenea, pacienți eligibili pentru administrarea de mono-chimioterapie, pentru care nu sunt disponibile date randomizate. În plus, nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu stare de sănătate fragilă (de exemplu, status de performanță ECOG 3) care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea de chimioterapie. În absența acestor date, pembrolizumab trebuie utilizat cu precauție la această populație, după o analiză atentă a potențialelor riscuri și beneficii pentru fiecare pacient în parte.

Utilizarea pembrolizumab pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu NSCLC

În general, s-a observat că frecvența reacțiilor adverse în cazul tratamentului cu pembrolizumab administrat în asociere este mai mare decât în cazul administrării pembrolizumab sau a chimioterapiei în monoterapie, reflectând contribuțiile fiecărei dintre aceste componente (vezi pct. 4.2 și 4.8). Nu este disponibilă o comparație directă între utilizarea pembrolizumab în asociere cu chimioterapie și administrarea pembrolizumab în monoterapie.

Medicii trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/risc al opțiunilor de tratament disponibile (administrarea pembrolizumab în monoterapie sau administrarea pembrolizumab în asociere cu chimioterapie) înainte de inițierea tratamentului la pacienți cu NSCLC, netratați anterior, ale căror tumori exprimă PD-L1.

În studiul KEYNOTE-042, a fost observat un număr mai mare de decese pe parcursul a 4 luni de la inițierea tratamentului, urmat de un beneficiu privind supraviețuirea pe termen lung, în cazul tratamentului cu pembrolizumab în monoterapie, comparativ cu chimioterapie (vezi pct. 5.1).

Utilizarea pembrolizumab pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu HNSCC

În general, s-a observat că frecvența reacțiilor adverse în cazul tratamentului cu pembrolizumab administrat în asociere este mai mare decât în cazul administrării pembrolizumab sau a chimioterapiei în monoterapie, reflectând contribuțiile fiecărei dintre aceste componente (vezi pct. 4.8).

Medicii trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/risc al opțiunilor de tratament disponibile (administrarea pembrolizumab în monoterapie sau administrarea pembrolizumab în asociere cu chimioterapie) înainte de inițierea tratamentului la pacienți cu HNSCC, ale căror tumori exprimă PD-L1 (vezi pct. 5.1).

Utilizarea pembrolizumab pentru tratamentul pacienților cu carcinom endometrial MSI-H sau dMMR, avansat sau recurent

Nu este disponibilă o comparație directă între utilizarea pembrolizumab în asociere cu lenvatinib și administrarea pembrolizumab în monoterapie. Medicii trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/risc al opțiunilor de tratament disponibile (administrarea pembrolizumab în monoterapie sau administrarea pembrolizumab în asociere cu lenvatinib) înainte de inițierea tratamentului la pacienți cu carcinom endometrial MSI-H sau dMMR, avansat sau recurent.

Utilizarea pembrolizumab pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu melanom

A fost observată o tendință de creștere a frecvenței reacțiilor adverse severe și grave la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani. Datele privind siguranța administrării pembrolizumab ca tratament adjuvant pentru melanom la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani sunt limitate.

Utilizarea pembrolizumab în asociere cu axitinib pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu RCC

La administrarea pembrolizumab în asociere cu axitinib la pacienți cu RCC avansat, au fost raportate frecvențe ale valorilor crescute de gradele 3 și 4 ale ALT și AST mai mari decât cele preconizate (vezi pct. 4.8). Valorile enzimelor hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic în timpul tratamentului. Monitorizarea mai frecventă a valorilor enzimelor hepatice comparativ cu în cazul utilizării medicamentelor în monoterapie poate fi luată în considerare. Trebuie urmate ghidurile de abordare terapeutică pentru ambele medicamente (vezi pct. 4.2 și consultați RCP pentru axitinib).

Utilizarea pembrolizumab pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu CCR MSI-H/dMMR

În KEYNOTE-177, ratele de risc relativ pentru evenimentele de supraviețuire globală au fost mai mari în cazul administrării pembrolizumab comparativ cu chimioterapia pentru primele 4 luni de tratament, urmate de un beneficiu privind supraviețuirea pe termen lung în cazul administrării pembrolizumab (vezi pct. 5.1).

Utilizarea pembrolizumab pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu BTC

Colangita și infecțiile tractului biliar nu sunt mai puțin frecvente la pacienții cu BTC. Evenimente de colangită au fost raportate în KEYNOTE-966 în ambele grupuri de tratament (11,2% [n=59] dintre participanții în brațul de tratament cu pembrolizumab împreună cu chimioterapie și 10,3% [n=55] dintre participanții în brațul cu administrare placebo împreună cu chimioterapie). Pacienții cu stenturi și drene biliare (n=74) au prezentat risc crescut de colangită și infecții ale tractului biliar în KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] dintre participanții în brațul de tratament cu pembrolizumab împreună cu chimioterapie, comparativ cu 29,3% [n=12] dintre participanții în brațul cu administrare placebo împreună cu chimioterapie). Pacienții cu BTC (în special cei cu stenturi biliare) trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista dezvoltarea colangitei sau a infecțiilor tractului biliar înainte de inițierea tratamentului și, în mod regulat, după aceea.

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice: metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG ≥ 2 (cu excepția carcinomului urotelial și RCC); infecție HIV, hepatită B

sau hepatită C (cu excepția BTC); boală autoimună sistemică activă; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; cărora li se administrează tratament imunosupresor și cei cu antecedente de reacții adverse severe mediate imun la tratamentul cu ipilimumab, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durată de peste 12 săptămâni. Pacienții cu infecții active au fost excluși din studiile clinice și a fost necesar să li se trateze aceste infecții înainte de administrarea pembrolizumab. Pacienții cu infecții active care au survenit în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost tratați prin tratament medical corespunzător. Pacienții cu tulburări renale semnificative clinic (creatinină $> 1,5 \times$ LSVN) sau tulburări hepatice semnificative clinic (bilirubină $> 1,5 \times$ LSVN, ALT, AST $> 2,5 \times$ LSVN în absența metastazelor hepatice) la momentul inițial au fost excluși din studiile clinice, prin urmare informațiile sunt limitate la pacienții cu insuficiență renală severă și insuficiență hepatică moderată până la severă.

Datele privind siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la pacienții cu melanom ocular sunt limitate (vezi pct. 5.1).

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

Cardul pacientului

Toți prescriptorii KEYTRUDA trebuie să fie familiarizați cu Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică. Prescriptorul trebuie să discute cu pacientul riscurile tratamentului cu KEYTRUDA. Pacientul va primi cardul pacientului odată cu fiecare prescripție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii cu pembrolizumab privind interacțiunile farmacocinetice cu alte medicamente. Deoarece pembrolizumab este eliminat din circulația sistemică prin catabolizare, nu se așteaptă să apară interacțiuni metabolice cu alte medicamente.

Trebuie evitată utilizarea de corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare înainte inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun (vezi pct. 4.4). De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizați ca premedicație, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide. Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele pembrolizumab asupra funcției de reproducere; cu toate acestea, la modelele gestante de murine s-a demonstrat că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de avort fetal (vezi pct. 5.3). Dat fiind mecanismul de acțiune, aceste rezultate indică un risc potențial ca administrarea de pembrolizumab în timpul sarcinii să aibă efecte nocive asupra fătului, inclusiv creșterea incidenței avortului sau a nașterii de fete morți. Se cunoaște faptul că imunoglobulinele umane G4 (IgG4) traversează bariera feto-placentară; prin urmare, fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele posibile ale pembrolizumab asupra fertilității. Pe baza studiilor efectuate la maimuțe privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de 1 lună și 6 luni, nu au existat efecte notabile asupra organelor de reproducere masculine și feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pembrolizumab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienți, s-a raportat apariția amețelii și fatigabilității după administrarea pembrolizumab (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab (vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Frecvențele incluse mai jos și în Tabelul 2 se bazează pe toate reacțiile adverse la medicament raportate, indiferent de evaluarea cauzalității efectuată de investigator.

Administrarea pembrolizumab în monoterapie (vezi pct. 4.2)

Siguranța pembrolizumab administrat în monoterapie a fost evaluată la 7 631 pacienți cu diferite tipuri de tumori, în cadrul studiilor clinice în care s-au utilizat patru doze (2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 10 mg/kg GC la interval de 2 sau 3 săptămâni). La acest grup de pacienți, valoarea mediană a timpului de observație a fost de 8,5 luni (interval: 1 zi până la 39 luni), iar cele mai frecvente reacții adverse la pembrolizumab au fost fatigabilitatea (31%), diareea (22%) și greața (20%). Majoritatea reacțiilor adverse raportate în cazul administrării în monoterapie au fost de gradele 1 sau 2 ca severitate. Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie (vezi pct. 4.4). Incidența reacțiilor adverse mediate imun a fost de 37% pentru toate gradele și de 9% pentru gradele 3-5 în cazul administrării pembrolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant, iar în cazul tratamentului pentru statusul metastatic a fost de 25% pentru toate gradele și de 6% pentru gradele 3-5. Nu au fost identificate noi reacții adverse mediate imun în cazul administrării ca tratament adjuvant.

Administrarea pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, radioterapie (RT) sau chimioradioterapie (CRT) (vezi pct. 4.2)

Atunci când pembrolizumab este administrat în asociere, se va consulta RCP pentru componentele respective ale tratamentului asociat, înainte de inițierea tratamentului.

Siguranța pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie, RT sau CRT a fost evaluată la 6 695 pacienți cu diferite tipuri de tumori, cărora li s-a administrat pembrolizumab 200 mg, 2 mg/kg GC sau 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, în cadrul studiilor clinice. La acest grup de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața (51%), anemia (50%), diareea (35%), fatigabilitatea (35%), constipația (32%), vărsăturile (27%), scăderea numărului de neutrofile (26%) și scăderea apetitului alimentar (26%). Incidența reacțiilor adverse de gradele 3-5 la pacienți cu NSCLC a fost de 69% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 61% în cazul administrării numai a chimioterapiei, la pacienți cu HNSCC a fost de 80% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere (chimioterapie sau RT cu sau fără chimioterapie) și de 79% în cazul administrării chimioterapiei împreună cu cetuximab sau RT cu sau fără chimioterapie, la pacienți cu carcinom esofagian a fost de 86% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 83% în cazul administrării numai a chimioterapiei, la pacienți cu TNBC a fost de 80% pentru

tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 77% în cazul administrării numai a chimioterapiei, la pacienți cu cancer cervical a fost de 77% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere (chimioterapie cu sau fără bevacizumab sau în asociere cu CRT) și de 71% în cazul administrării chimioterapiei cu sau fără bevacizumab sau numai a CRT, la pacienți cu cancer gastric a fost de 74% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere (chimioterapie cu sau fără trastuzumab) și de 68% în cazul administrării chimioterapiei cu sau fără trastuzumab, la pacienți cu carcinom de tract biliar a fost de 85% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 84% în cazul administrării numai a chimioterapiei, la pacienți cu CE a fost de 59% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 46% în cazul administrării numai a chimioterapiei, iar la pacienți cu mezoteliom pleural malign a fost de 44% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 30% în cazul administrării numai a chimioterapiei.

Administrarea pembrolizumab în asociere cu inhibitor de tirozin kinază (ITK) (vezi pct. 4.2)

Atunci când pembrolizumab este administrat în asociere cu axitinib sau lenvatinib, se va consulta RCP pentru axitinib sau lenvatinib, înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind siguranța lenvatinib în cazul RCC avansat, consultați RCP pentru Kispilix, iar pentru CE avansat, consultați RCP pentru Lenvima. Pentru informații suplimentare privind siguranța axitinib în cazul valorilor crescute ale enzimelor hepatice, vezi, de asemenea, pct. 4.4.

Siguranța pembrolizumab administrat în asociere cu axitinib sau lenvatinib în RCC avansat și în asociere cu lenvatinib în CE avansat a fost evaluată în cadrul studiilor clinice, la un număr total de 1 456 pacienți cu RCC avansat sau CE avansat, cărora li s-a administrat pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni împreună fie cu axitinib 5 mg de două ori pe zi, fie cu lenvatinib 20 mg o dată pe zi, după cum a fost cazul. La aceste grupuri de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse au fost diareea (58%), hipertensiunea arterială (54%), hipotirodismul (46%), fatigabilitatea (41%), scăderea apetitului alimentar (40%), greața (40%), artralgie (30%), vărsăturile (28%), scăderea în greutate (28%), disfonia (28%), durerea abdominală (28%), proteinuria (27%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (26%), erupția cutanată tranzitorie (26%), stomatita (25%), constipația (25%), durerea musculo-scheletală (23%), cefaleea (23%) și tusea (21%). Procentul reacțiilor adverse de gradele 3-5 la pacienții cu RCC a fost de 80% pentru pembrolizumab administrat în asociere fie cu axitinib, fie cu lenvatinib și de 71% în cazul administrării sunitinib în monoterapie. La pacienții cu CE, procentul reacțiilor adverse de gradele 3-5 a fost de 89% pentru pembrolizumab administrat în asociere cu lenvatinib și de 73% în cazul administrării numai a chimioterapiei.

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în studiile clinice cu pembrolizumab administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie, RT sau CRT sau cu alte medicamente anti-tumorale, sau raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a pembrolizumab sunt enumerate în Tabelul 2. Aceste reacții sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității. Reacțiile adverse a căror prezență a fost semnalată în cazul administrării pembrolizumab sau a componentelor tratamentului asociat administrate individual pot să apară în timpul tratamentului cu aceste medicamente administrate în asociere, chiar dacă aceste reacții nu au fost raportate în studiile clinice efectuate cu tratamentul asociat.

Pentru informații suplimentare privind siguranța, atunci când pembrolizumab este administrat în asociere, se va consulta RCP pentru componentele respective ale tratamentului asociat.

Tabelul 2: Reacții adverse survenite la pacienții tratați cu pembrolizumab[†]

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de categoria de frecvență	Monoterapie	În asociere cu chimioterapie, radioterapie sau chimioradioterapie	În asociere cu axitinib sau lenvatinib
Infecții și infestări			
Foarte frecvente			infecție a tractului urinar
Frecvente	pneumonie	pneumonie	pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice			
Foarte frecvente	anemie	anemie, neutropenie, trombocitopenie	anemie
Frecvente	trombocitopenie, neutropenie, limfopenie	neutropenie febrilă, leucopenie, limfopenie	neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie
Mai puțin frecvente	leucopenie, trombocitopenie imună, eozinofilie	anemie hemolitică*, eozinofilie	eozinofilie
Rare	anemie hemolitică*, limfohistiocitoză hemofagocitică, aplazie pură a seriei eritrocitare	trombocitopenie imună	
Tulburări ale sistemului imunitar			
Frecvente	reacție asociată administrării în perfuzie*	reacție asociată administrării în perfuzie*	reacție asociată administrării în perfuzie*
Mai puțin frecvente	sarcoidoză*		
Rare		sarcoidoză	
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid		
Tulburări endocrine			
Foarte frecvente	hipotiroidism*	hipotiroidism*	hipotiroidism
Frecvente	hipertiroidism	insuficiență suprarenală*, hipertiroidism*, tiroidită*	insuficiență suprarenală*, hipertiroidism, tiroidită*
Mai puțin frecvente	insuficiență suprarenală*, hipofizită*, tiroidită*	hipofizită*	hipofizită*
Rare	hipoparatiroidism	hipoparatiroidism	hipoparatiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție			
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar	hipokaliemie, scădere a apetitului alimentar	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	hiponatremie, hipokaliemie, hipocalcemie	hiponatremie, hipocalcemie	hiponatremie, hipokaliemie, hipocalcemie
Mai puțin frecvente	diabet zaharat tip 1*	diabet zaharat tip 1*	diabet zaharat tip 1*
Tulburări psihice			
Foarte frecvente		insomnie	
Frecvente	insomnie		insomnie
Tulburări ale sistemului nervos			
Foarte frecvente	cefalee	neuropatie periferică, cefalee	cefalee, disgeuzie

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de categoria de frecvență	Monoterapie	În asociere cu chimioterapie, radioterapie sau chimioradioterapie	În asociere cu axitinib sau lenvatinib
Frecvente	amețeală, neuropatie periferică, letargie, disgeuzie	amețeală, disgeuzie	amețeală, neuropatie periferică, letargie
Mai puțin frecvente	sindrom miastenic*, epilepsie	encefalită*, epilepsie, letargie	sindrom miastenic*, encefalită*
Rare	sindrom Guillain-Barré*, encefalită*, mielită*, nevrită optică, meningită (aseptică)*	sindrom miastenic*, sindrom Guillain-Barré*, mielită, nevrită optică, meningită (aseptică)	nevrită optică
Tulburări oculare			
Frecvente	xeroftalmie	xeroftalmie	xeroftalmie
Mai puțin frecvente	uveită*	uveită*	uveită*
Rare	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada		sindrom Vogt-Koyanagi-Harada
Tulburări cardiace			
Frecvente	aritmie cardiacă [‡] (inclusiv fibrilație atrială)	aritmie cardiacă [‡] (inclusiv fibrilație atrială)	aritmie cardiacă [‡] (inclusiv fibrilație atrială)
Mai puțin frecvente	miocardită, pericardită*, revărsat pericardic	miocardită*, pericardită*, revărsat pericardic	miocardită, revărsat pericardic
Tulburări vasculare			
Foarte frecvente			hipertensiune arterială
Frecvente	hipertensiune arterială	hipertensiune arterială	
Mai puțin frecvente		vasculită*	vasculită*
Rare	vasculită*		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Foarte frecvente	dispnee, tuse	dispnee, tuse	dispnee, tuse
Frecvente	pneumonită*	pneumonită*	pneumonită*
Tulburări gastro-intestinale			
Foarte frecvente	diaree, durere abdominală*, greață, vărsături, constipație	diaree, greață, vărsături, durere abdominală*, constipație	diaree, durere abdominală*, greață, vărsături, constipație
Frecvente	colită*, xerostomie	colită*, gastrită*, xerostomie	colită*, pancreatită*, gastrită*, xerostomie
Mai puțin frecvente	pancreatită*, gastrită*, ulcerație gastro-intestinală*	pancreatită*, ulcerație gastro-intestinală*	ulcerație gastro-intestinală*
Rare	insuficiență pancreatică exocrină, perforație la nivelul intestinului subțire, boală celiacă	insuficiență pancreatică exocrină, perforație la nivelul intestinului subțire, boală celiacă	perforație la nivelul intestinului subțire
Cu frecvență necunoscută			insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de categoria de frecvență	Monoterapie	În asociere cu chimioterapie, radioterapie sau chimioradioterapie	În asociere cu axitinib sau lenvatinib
Tulburări hepatobiliare			
Frecvente	hepatită*	hepatită*	hepatită*
Rare	colangită sclerozantă	colangită sclerozantă*	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Foarte frecvente	prurit*, erupție cutanată tranzitorie*	erupție cutanată tranzitorie*, alopecie, prurit*	erupție cutanată tranzitorie*, prurit*
Frecvente	reații cutanate severe*, eritem, dermatită, xerodermie, vitiligo*, eczemă, alopecie, dermatită acneiformă	reații cutanate severe*, eritem, dermatită, xerodermie, dermatită acneiformă, eczemă	reații cutanate severe*, dermatită, xerodermie, eritem, dermatită acneiformă, alopecie
Mai puțin frecvente	psoriazis, keratoză lichenoidă*, papule, modificări ale culorii părului	psoriazis, keratoză lichenoidă*, vitiligo*, papule	eczemă, keratoză lichenoidă*, psoriazis, vitiligo*, papule, modificări ale culorii părului
Rare	sindrom Stevens-Johnson, eritem nodos, necroliză epidermică toxică	sindrom Stevens-Johnson, eritem nodos, modificări ale culorii părului	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Foarte frecvente	durere musculo-scheletală*, artralgie	durere musculo-scheletală*, artralgie	artralgie, durere musculo-scheletală*, miozită*, durere la nivelul extremităților
Frecvente	miozită*, durere la nivelul extremităților, artrită*	miozită*, durere la nivelul extremităților, artrită*	artrită*
Mai puțin frecvente	tenosinovită*	tenosinovită*	tenosinovită*
Rare	sindrom Sjogren	sindrom Sjogren	sindrom Sjogren
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Frecvente		afectare acută a rinichilor	nefrită*
Mai puțin frecvente	nefrită*	nefrită*, cistită non-infecțioasă	
Rare	cistită non-infecțioasă		cistită non-infecțioasă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Foarte frecvente	fatigabilitate, astenie, edem*, pirexie	fatigabilitate, astenie, pirexie, edem*	fatigabilitate, astenie, edem*, pirexie
Frecvente	simptome asemănătoare gripei, frisoane	simptome asemănătoare gripei, frisoane	simptome asemănătoare gripei, frisoane

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de categoria de frecvență	Monoterapie	În asociere cu chimioterapie, radioterapie sau chimioradioterapie	În asociere cu axitinib sau lenvatinib
Investigații diagnostice			
Foarte frecvente		creștere a valorii plasmatică a alanin aminotransferazei, creștere a valorii plasmatică a aspartat aminotransferazei	creștere a valorii plasmatică a lipazei, creștere a valorii plasmatică a alanin aminotransferazei, creștere a valorii plasmatică a aspartat aminotransferazei, creștere a valorii sanguine a creatininei
Frecvente	creștere a valorii plasmatică a alanin aminotransferazei, creștere a valorii plasmatică a aspartat aminotransferazei, creștere a valorii sanguine a fosfatazei alcaline, hipercalcemie, creștere a valorii sanguine a bilirubinei, creștere a valorii sanguine a creatininei	creștere a valorii sanguine a bilirubinei, creștere a valorii sanguine a fosfatazei alcaline, creștere a valorii sanguine a creatininei, hipercalcemie	creștere a valorii plasmatică a amilazei, creștere a valorii sanguine a bilirubinei, creștere a valorii sanguine a fosfatazei alcaline, hipercalcemie
Mai puțin frecvente	creștere a valorii plasmatică a amilazei	creștere a valorii plasmatică a amilazei	

[†]Frecvențele reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 2 nu pot fi atribuite în întregime administrării numai a pembrolizumab, la acestea putând contribui și afecțiunea preexistentă sau alte medicamente utilizate în asociere.

[‡]Bazat pe o interogare standard care include bradiaritiile și tahiaritiile.

*Următorii termeni reprezintă un grup de evenimente asociate care descriu mai degrabă o afecțiune medicală decât un eveniment unic:

- anemie hemolitică (anemie hemolitică autoimună și anemie hemolitică Coombs-negativă)
- reacție asociată administrării în perfuzie (hipersensibilitate la medicament, reacție anafilactică, reacție anafilactoidă, hipersensibilitate, reacție de hipersensibilitate asociată administrării în perfuzie, sindrom de eliberare a citokinelor și boala serului)
- sarcoidoză (sarcoidoză cutanată și sarcoidoză pulmonară)
- hipotiroidism (mixedem, hipotiroidism mediat imun și hipotiroidism autoimun)
- insuficiență suprarenală (boală Addison, insuficiență corticosuprarenală acută, insuficiență corticosuprarenală secundară și insuficiență suprarenală primară)
- tiroidită (tiroidită autoimună, tiroidită subclinică, tulburare tiroidiană, tiroidită acută și tiroidită mediată imun)
- hipertiroidism (boală Graves)
- hipofizită (hipopituitarism și hipofizită limfocitară)
- diabet zaharat tip 1 (cetoacidoză diabetică)
- sindrom miastenic (miastenia gravis, inclusiv exacerbarea)
- encefalită (encefalită autoimună și encefalită neinfecțioasă)
- sindrom Guillain-Barré (neuropatie axonală și polineuropatie demielinizantă)
- mielită (inclusiv mielită transversă)
- meningită aseptică (meningită și meningită neinfecțioasă)
- uveită (corioretinită, irită și iridociclită)
- miocardită (miocardită autoimună)
- pericardită (pericardită autoimună, pleuropericardită și miopericardită)
- vasculită (vasculită a sistemului nervos central, aortită și arterită cu celule gigante)
- pneumonită (boală pulmonară interstițială, pneumonie organizată, pneumonită mediată imun, boală pulmonară mediată imun și boală pulmonară autoimună)
- durere abdominală (disconfort abdominal, durere în etajul abdominal superior și durere în etajul abdominal inferior)

- colită (colită microscopică, enterocolită, enterocolită hemoragică, colită autoimună și enterocolită mediată imun)
- gastrită (gastrită erozivă, gastrită hemoragică și gastrită mediată imun)
- pancreatită (pancreatită autoimună, pancreatită acută și pancreatită mediată imun)
- ulceratie gastro-intestinală (ulcer gastric și ulcer duodenal)
- hepatită (hepatită autoimună, hepatită mediată imun, afectare hepatică indusă de medicament și hepatită acută)
- colangită sclerozantă (colangită mediată imun)
- prurit (urticarie, urticarie papulară și prurit genital)
- erupție cutanată tranzitorie (erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie foliculară, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie veziculară și erupție cutanată tranzitorie genitală)
- reacții cutanate severe (erupție cutanată tranzitorie exfoliativă, pemfigus și grad ≥ 3 pentru următoarele: vasculită cutanată, dermatită buloasă, dermatită exfoliativă, dermatită exfoliativă generalizată, eritem multiform, lichen plan, lichen plan oral, pemfigoid, prurit, prurit genital, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie pustulară, necroză cutanată și erupție cutanată toxică)
- vitiligo (depigmentare cutanată, hipopigmentare cutanată și hipopigmentare la nivelul pleoapei)
- keratoză lichenoidă (lichen plan și lichen scleros)
- durere musculo-scheletală (disconfort musculo-scheletal, dursalgie, rigiditate musculo-scheletală, durere musculo-scheletală toracică și torticolis)
- miozită (mialgie, miopatie, miozită necrozantă, polimialgie reumatică și rabdomioliză)
- artrită (tumefiere articulară, poliartrită, efuziune articulară, artrită autoimună și artrită mediată imun)
- tenosinovită (tendinită, sinovită și durere la nivelul tendonului)
- nefrită (nefrită autoimună, nefrită mediată imun, nefrită tubulo-interstițială și insuficiență renală, insuficiență renală acută sau leziuni renale acute cu dovada prezenței nefritei, sindrom nefrotic, glomerulonefrită, glomerulonefrită membranoasă și glomerulonefrită acută)
- edem (edem periferic, edem generalizat, supraîncărcare cu fluide, retenție de fluide, edem palpebral și edem la nivelul buzei, edem facial, edem localizat și edem periorbital)

Administrarea pembrolizumab în asociere cu enfortumab vedotin (vezi pct. 4.2)

Atunci când pembrolizumab este administrat în asociere cu enfortumab vedotin, se va consulta RCP pentru enfortumab vedotin, înainte de inițierea tratamentului.

Siguranța pembrolizumab administrat în asociere cu enfortumab vedotin a fost evaluată la 564 pacienți cu carcinom urotelial nerezecabil sau metastatic, cărora li s-a administrat pembrolizumab 200 mg în Ziua 1 și enfortumab vedotin 1,25 mg/kg în Zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Per ansamblu, incidența reacțiilor adverse la pembrolizumab administrat în asociere cu enfortumab vedotin a fost observată a fi mai mare decât în cazul administrării pembrolizumab în monoterapie, reflectând contribuția enfortumab vedotin și durata mai lungă a tratamentului în cazul administrării în asociere.

Reacțiile adverse au fost, în general, similare celor observate la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab sau enfortumab vedotin în monoterapie. Incidența erupției cutanate tranzitorii maculo-papulare a fost de 36% pentru toate gradele (10% gradele 3-4), care este mai mare decât cea observată în cazul administrării pembrolizumab în monoterapie.

În general, frecvențele evenimentelor adverse au fost mai mari la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani, comparativ cu cei cu vârsta < 65 ani, în special pentru evenimentele adverse grave (56,3% și respectiv 35,3%) și evenimentele de grad ≥ 3 (80,3% și respectiv 64,2%), similar cu observațiile în cazul comparatorului chimioterapic.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele pentru următoarele reacții adverse mediate imun se bazează pe studiile clinice în cadrul cărora pacienților li s-a administrat pembrolizumab în patru doze (2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, 10 mg/kg GC la interval de 2 sau 3 săptămâni sau 200 mg la interval de 3 săptămâni) (vezi pct. 5.1). Ghidurile de abordare terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise la punctul 4.4.

Reacții adverse mediate imun (vezi pct. 4.4)

Pneumonita mediată imun

Pneumonita a survenit la 324 (4,2%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3, 4 sau 5 la 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%), respectiv 9 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul pneumonitei a fost de 3,9 luni (interval: 2 zile până la 27,2 luni). Durata mediană a fost de 2,0 luni (interval: 1 zi până la 51,0+ luni). Pneumonita a apărut mai frecvent la pacienții cu

antecedente de expunere anterioară la radioterapie toracică (8,1%) comparativ cu pacienții care nu au fost expuși anterior la radioterapie toracică (3,9%). Pneumonita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 131 (1,7%) pacienți. Pneumonita s-a remis la 196 pacienți, la 6 cazuri existând sechele.

În rândul pacienților cu NSCLC, pneumonita a survenit la 230 (6,1%), incluzând cazurile de grad 2, 3, 4 sau 5 la 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) și respectiv 10 (0,3%). În rândul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastatic, pneumonita a survenit la 8,9% dintre cei cu antecedente de expunere anterioară la radioterapie toracică. În rândul pacienților cu LHC, incidența pneumonitei (toate gradele) a variat de la 5,2% la 10,8% pentru pacienții cu LHC în KEYNOTE-087 (n=210) și respectiv KEYNOTE-204 (n=148).

Colita mediată imun

Colita a survenit la 158 (2,1%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 49 (0,6%), 82 (1,1%), respectiv 6 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul colitei a fost de 4,3 luni (interval: 2 zile până la 24,3 luni). Durata mediană a fost de 1,1 luni (interval: 1 zi până la 45,2 luni). Colita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 48 (0,6%) pacienți. Colita s-a remis la 132 pacienți, la 2 cazuri existând sechele. La pacienții cu CCR tratați cu pembrolizumab în monoterapie (n=153), incidența colitei a fost de 6,5% (toate gradele), cu 2,0% cazuri de grad 3 și 1,3% cazuri de grad 4.

Hepatita mediată imun

Hepatita a survenit la 80 (1,0%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 12 (0,2%), 55 (0,7%), respectiv 8 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hepatitei a fost de 3,5 luni (interval: 8 zile până la 26,3 luni). Durata mediană a fost de 1,3 luni (interval: 1 zi până la 29,0+ luni). Hepatita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 37 (0,5%) pacienți. Hepatita s-a remis la 60 pacienți.

Nefrita mediată imun

Nefrita a survenit la 37 (0,5%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 11 (0,1%), 19 (0,2%), respectiv 2 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab în monoterapie. Intervalul median de timp până la debutul nefritei a fost de 4,2 luni (interval: 12 zile până la 21,4 luni). Durata mediană a fost de 3,3 luni (interval: 6 zile până la 28,2+ luni). Nefrita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 17 (0,2%) pacienți. Nefrita s-a remis la 25 pacienți, la 5 cazuri existând sechele. La pacienții cu NSCLC non-scuamos tratați cu pembrolizumab administrat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină (n=488), incidența nefritei a fost de 1,4% (toate gradele), cu 0,8% cazuri de grad 3 și 0,4% cazuri de grad 4.

Endocrinopatiile mediate imun

Insuficiența suprarenală a survenit la 74 (1,0%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 34 (0,4%), 31 (0,4%), respectiv 4 (0,1%) pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul insuficienței suprarenale a fost de 5,4 luni (interval: 1 zi până la 23,7 luni). Durata mediană nu a fost atinsă (interval: 3 zile până la 40,1+ luni). Insuficiența suprarenală a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 13 (0,2%) pacienți. Insuficiența suprarenală s-a remis la 28 pacienți, la 11 cazuri existând sechele.

Hipofizita a survenit la 52 (0,7%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3 sau 4 la 23 (0,3%), 24 (0,3%), respectiv 1 (< 0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipofizitei a fost de 5,9 luni (interval: 1 zi până la 17,7 luni). Durata mediană a fost de 3,6 luni (interval: 3 zile până la 48,1+ luni). Hipofizita a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 14 (0,2%) pacienți. Hipofizita s-a remis la 23 pacienți, la 8 cazuri existând sechele.

Hipertiroidismul a survenit la 394 (5,2%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 108 (1,4%), respectiv 9 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipertiroidismului a fost de 1,4 luni (interval: 1 zi până la 23,2 luni). Durata mediană a fost de 1,6 luni (interval: 4 zile până la 43,1+ luni). Hipertiroidismul a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 4 (0,1%) pacienți. Hipertiroidismul s-a remis la 326 (82,7%) pacienți, la 11 cazuri

existând sechele. La pacienții cu melanom, NSCLC și RCC tratați cu pembrolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant (n=2 060), incidența hipertiroidismului a fost de 11,0%, majoritatea acestor cazuri fiind de gradul 1 sau 2.

Hipotiroidismul a survenit la 939 (12,3%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2 sau 3 la 687 (9,0%), respectiv 8 (0,1%) pacienți tratați cu pembrolizumab. Intervalul median de timp până la debutul hipotiroidismului a fost de 3,4 luni (interval: 1 zi până la 25,9 luni). Durata mediană nu a fost atinsă (interval: 2 zile până la 63,0+ luni). Hipotiroidismul a dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 6 (0,1%) pacienți. Hipotiroidismul s-a remis la 216 (23,0%) pacienți, în 16 cazuri existând sechele. La pacienții cu LHC (n=389), incidența hipotiroidismului a fost de 17%, toate aceste cazuri fiind de gradul 1 sau 2. La pacienții cu HNSCC recurent sau metastatic tratați cu pembrolizumab în monoterapie (n=909), incidența hipotiroidismului a fost de 16,1% (toate gradele), cu 0,3% cazuri de grad 3. La pacienții cu HNSCC recurent sau metastatic tratați cu pembrolizumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și 5-FU (n=276), incidența hipotiroidismului a fost de 15,2%, toate aceste cazuri fiind de gradul 1 sau 2. La pacienții cu HNSCC local avansat rezecabil tratați cu pembrolizumab ca tratament neoadjuvant și în asociere cu radioterapie cu sau fără administrarea concomitentă de cisplatină ca tratament adjuvant (n=361), incidența hipotiroidismului a fost de 24,7%, toate aceste cazuri fiind de gradul 1 sau 2. La pacienții tratați cu pembrolizumab în asociere cu axitinib sau lenvatinib (n=1 456), incidența hipotiroidismului a fost de 46,2% (toate gradele), cu 0,8% cazuri de grad 3 sau 4. La pacienții cu melanom, NSCLC și RCC tratați cu pembrolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant (n=2 060), incidența hipotiroidismului a fost de 18,5%, majoritatea acestor cazuri fiind de gradul 1 sau 2.

Reacții adverse cutanate mediate imun

Reacțiile cutanate severe mediate imun au survenit la 130 (1,7%) pacienți, incluzând cazurile de grad 2, 3, 4 sau 5 la 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) și respectiv 1 (< 0,1%) pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab. Valoarea mediană a timpului până la debutul reacțiilor cutanate severe a fost de 2,8 luni (interval: 2 zile până la 25,5 luni). Durata mediană a fost de 1,9 luni (interval: 1 zi până la 47,1+ luni). Reacțiile cutanate severe au dus la întreruperea tratamentului cu pembrolizumab la 18 (0,2%) pacienți. Reacțiile cutanate severe s-au remis la 95 pacienți, la 2 cazuri existând sechele.

Au fost observate cazuri rare de SSJ și NET, unele dintre acestea cu evoluție letală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Complicații ale TCSH alogen în LHC

Din 14 pacienți în KEYNOTE-013 la care s-a efectuat TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab, 6 pacienți au raportat BGcG acută și 1 pacient a raportat BGcG cronică, niciunul dintre cazuri fiind letal. Doi pacienți au prezentat BVO hepatică, unul dintre cazuri fiind letal. Un pacient a prezentat sindrom de grețuri post-transplant.

Din 32 pacienți în KEYNOTE-087 la care s-a efectuat TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab, 16 pacienți au raportat BGcG acută și 7 pacienți au raportat BGcG cronică, două dintre cazuri fiind letale. Niciun pacient nu a prezentat BVO hepatică. Niciun pacient nu a prezentat sindrom de grețuri post-transplant.

Din 14 pacienți în KEYNOTE-204 la care s-a efectuat TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab, 8 pacienți au raportat BGcG acută și 3 pacienți au raportat BGcG cronică, niciunul dintre cazuri fiind letal. Niciun pacient nu a prezentat BVO hepatică. Un pacient a prezentat sindrom de grețuri post-transplant.

Valori crescute ale enzimelor hepatice la asocierea pembrolizumab cu axitinib în RCC

Într-un studiu clinic la pacienți cu RCC netratați anterior, cărora li s-a administrat pembrolizumab în asociere cu axitinib, a fost observată o incidență mai mare decât cea preconizată a valorilor crescute de gradele 3 și 4 ale ALT (20%) și AST (13%). Intervalul median de timp până la debutul valorilor ALT crescute a fost de 2,3 luni (interval: 7 zile până la 19,8 luni). La pacienții cu valori ale ALT ≥ 3 ori LSVN (Gradele 2-4, n=116), valorile ALT s-au ameliorat la gradele 0-1 la 94%. Un procent de 59% dintre pacienții cu valori ale ALT crescute au fost tratați sistemic cu corticosteroizi. Dintre pacienții

care s-au recuperat, 92 (84%) au reluat tratamentul fie cu pembrolizumab (3%) sau cu axitinib (31%) în monoterapie, fie cu ambele (50%). Dintre acești pacienți, 55% nu au mai prezentat recurență a valorilor ALT > 3 ori LSVN, iar dintre pacienții cu recurență a valorilor ALT > 3 ori LSVN, toți s-au recuperat. Nu au existat evenimente hepatice de gradul 5.

Modificări ale parametrilor de laborator

La pacienții tratați cu pembrolizumab în monoterapie, proporția de pacienți care au prezentat modificări ale parametrilor de laborator de la valoarea inițială la valori de gradul 3 sau 4 a fost după cum urmează: 9,9% pentru valori scăzute ale numărului de limfocite, 7,3% pentru concentrația plasmatică de sodiu scăzută, 5,7% pentru concentrația plasmatică de hemoglobină scăzută, 4,6% pentru hiperglicemie, 4,5% pentru concentrația plasmatică de fosfat scăzută, 3,1% pentru valori ale ALT crescute, 2,9% pentru valori ale AST crescute, 2,6% pentru fosfatază alcalină serică crescută, 2,2% pentru concentrația plasmatică de potasiu scăzută, 2,1% pentru valori scăzute ale numărului de neutrofile, 1,7% pentru hiperbilirubinemie, 1,7% pentru valori scăzute ale numărului de trombocite, 1,7% pentru concentrația plasmatică de potasiu crescută, 1,6% pentru concentrația plasmatică de calciu crescută, 1,4% pentru concentrația plasmatică de albumină scăzută, 1,3% pentru concentrația plasmatică de calciu scăzută, 1,2% pentru concentrația plasmatică de creatinină crescută, 0,8% pentru valori scăzute ale numărului de leucocite, 0,8% pentru concentrația plasmatică de magneziu crescută, 0,6% pentru hipoglicemie, 0,2% pentru concentrația plasmatică de magneziu scăzută și 0,2% pentru concentrația plasmatică de sodiu crescută.

La pacienții tratați cu pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, RT sau CRT, proporția de pacienți care au prezentat modificări ale parametrilor de laborator de la valoarea inițială la valori de gradul 3 sau 4 a fost după cum urmează: 36,2% pentru valori scăzute ale numărului de neutrofile, 31,9% pentru valori scăzute ale numărului de limfocite, 23,7% pentru valori scăzute ale numărului de leucocite, 20,3% pentru concentrația plasmatică de hemoglobină scăzută, 11,8% pentru valori scăzute ale numărului de trombocite, 9,6% pentru concentrația plasmatică de sodiu scăzută, 7,8% pentru concentrația plasmatică de potasiu scăzută, 7,2% pentru concentrația plasmatică de fosfat scăzută, 5,5% pentru hiperglicemie, 5,2% pentru valori ale ALT crescute, 4,6% pentru valori ale AST crescute, 3,4% pentru concentrația plasmatică de calciu scăzută, 3,0% pentru hiperbilirubinemie, 3,0% pentru concentrația plasmatică de potasiu crescută, 2,9% pentru concentrația plasmatică de creatinină crescută, 2,4% pentru fosfatază alcalină serică crescută, 2,2% pentru concentrația plasmatică de albumină scăzută, 1,6% pentru concentrația plasmatică de calciu crescută, 0,8% pentru hipoglicemie și 0,4% pentru concentrația plasmatică de sodiu crescută.

La pacienții tratați cu pembrolizumab în asociere cu axitinib sau lenvatinib, proporția de pacienți care au prezentat modificări ale parametrilor de laborator de la valoarea inițială la valori de gradul 3 sau 4 a fost după cum urmează: 23,0% pentru concentrația plasmatică de lipază crescută (nu a fost măsurată la pacienții tratați cu pembrolizumab și axitinib), 12,3% pentru valori scăzute ale numărului de limfocite, 11,4% pentru concentrația plasmatică de sodiu scăzută, 11,2% pentru concentrația plasmatică de amilază crescută, 11,2% pentru concentrația plasmatică de trigliceride crescută, 10,4% pentru valori ale ALT crescute, 8,9% pentru valori ale AST crescute, 7,8% pentru hiperglicemie, 6,8% pentru concentrația plasmatică de fosfat scăzută, 6,1% pentru concentrația plasmatică de potasiu scăzută, 5,1% pentru concentrația plasmatică de potasiu crescută, 4,5% pentru valori ale colesterolului crescute, 4,4% pentru concentrația plasmatică de creatinină crescută, 4,2% pentru concentrația plasmatică de hemoglobină scăzută, 4,0% pentru valori scăzute ale numărului de neutrofile, 3,1% pentru fosfatază alcalină serică crescută, 3,0% pentru valori scăzute ale numărului de trombocite, 2,8% pentru hiperbilirubinemie, 2,2% pentru concentrația plasmatică de calciu scăzută, 2,2% pentru concentrația plasmatică de magneziu crescută, 1,7% pentru valori scăzute ale numărului de leucocite, 1,5% pentru concentrația plasmatică de magneziu scăzută, 1,5% pentru valori protrombină/INR crescute, 1,4% pentru hipoglicemie, 1,2% pentru concentrația plasmatică de albumină scăzută, 1,0% pentru concentrația plasmatică de calciu crescută, 0,4% pentru concentrația plasmatică de sodiu crescută și 0,1% pentru concentrația plasmatică de hemoglobină crescută.

Imunogenitate

În studiile clinice la pacienți tratați cu pembrolizumab în monoterapie, în doză de 2 mg/kg GC la interval de trei săptămâni, 200 mg la interval de trei săptămâni sau 10 mg/kg GC la interval de două

sau trei săptămâni, 36 (1,8%) din 2 034 pacienți care au putut fi evaluați au avut rezultate pozitive pentru anticorpi împotriva pembrolizumab asociați tratamentului, din care 9 (0,4%) pacienți au avut anticorpi neutralizanți împotriva pembrolizumab. Nu a existat nicio dovadă de modificare a profilului farmacocinetic sau a celui de siguranță asociată apariției anticorpilor anti-pembrolizumab de legare sau neutralizanți.

Copii și adolescenți

Siguranța pembrolizumab administrat în monoterapie a fost evaluată la 161 pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 9 luni până la 17 ani, cu melanom în stadiu avansat, limfom sau tumori solide în stadiu avansat, recidivate sau refractare, cu status PD-L1 pozitiv, în cadrul studiului KEYNOTE-051 de fază I/II în care s-au utilizat 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni. Populația cu LHC (n=22) a inclus pacienți cu vârsta de 11 până la 17 ani. Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți a fost în general similar celui observat la adulții tratați cu pembrolizumab. Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la cel puțin 20% dintre pacienții copii și adolescenți) au fost pirexie (33%), vărsături (30%), cefalee (26%), durere abdominală (22%), anemie (21%), tuse (21%) și constipație (20%). Majoritatea reacțiilor adverse raportate în cazul administrării în monoterapie au fost de gradele 1 sau 2 ca severitate. Șaptezeci și șase (47,2%) pacienți au avut 1 sau mai multe reacții adverse de gradul 3 până la 5, dintre care 5 (3,1%) pacienți au prezentat 1 sau mai multe reacții adverse care au condus la deces. Frecvențele se bazează pe toate reacțiile adverse la medicament raportate, indiferent de evaluarea cauzalității efectuată de investigator. În prezent, nu sunt disponibile date de siguranță pe termen lung în cazul administrării pembrolizumab ca tratament adjuvant la adolescenți cu melanom stadiul IIB, IIC și III.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații privind supradozajul cu pembrolizumab.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie instituit tratament simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori PD-1/PDL-1 (proteina 1/ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate), codul ATC: L01FF02

Mecanism de acțiune

KEYTRUDA este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de receptorul 1 (PD-1) cu rol în controlul morții celulare programate și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T, care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. KEYTRUDA potențează răspunsurile celulelor T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea legării PD-1 de PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimate în celulele ce prezintă antigenul și pot fi exprimate de tumori sau alte celule din micromediul tumoral.

Efectul anti-angiogenic al lenvatinib (multi-ITK) în asociere cu efectul imunostimulator al pembrolizumab (anti-PD-1) are ca rezultat un micromediu tumoral cu activare mai mare a celulelor T, pentru a ajuta la depășirea rezistenței primare și dobândite la imunoterapie și poate îmbunătăți răspunsurile tumorale comparativ cu fiecare dintre tratamentele individuale. În modelele preclinice de

murine, inhibitorii PD-1 împreună cu ITK au demonstrat o activitate anti-tumorală îmbunătățită comparativ cu oricare dintre medicamentele individuale.

Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea pembrolizumab în doze de 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni și 10 mg/kg GC la interval de 2 săptămâni a fost evaluată în studii clinice la pacienți cu melanom sau pacienți cu NSCLC tratați anterior. Pe baza modelării și simulării relațiilor doză/expunere privind eficacitatea și siguranța administrării pembrolizumab, nu există diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța printre dozele de 200 mg administrate la interval de 3 săptămâni, 2 mg/kg GC administrate la interval de 3 săptămâni și 400 mg administrate la interval de 6 săptămâni (vezi pct. 4.2).

Melanom

KEYNOTE-006: Studiu controlat efectuat la pacienți cu melanom, netratați anterior cu ipilimumab

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în KEYNOTE-006, un studiu de fază III, multicentric, deschis, controlat, de evaluare a tratamentului pentru melanom avansat la pacienți netratați anterior cu ipilimumab. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1:1) pentru a li se administra tratament cu pembrolizumab în doză de 10 mg/kg GC la interval de 2 săptămâni (n=279) sau 3 săptămâni (n=277) sau ipilimumab 3 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni (n=278). Nu a fost obligatoriu ca pacienților cu melanom cu mutație BRAF V600E să li se fi administrat anterior tratament cu un inhibitor al BRAF.

Pacienții au fost tratați cu pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 12 săptămâni, apoi la interval de 6 săptămâni până la săptămâna 48 și ulterior la interval de 12 săptămâni.

Dintre cei 834 pacienți, 60% au fost bărbați, 44% au avut vârsta ≥ 65 ani (vârsta mediană a fost de 62 ani [interval: 18-89]) și 98% au fost de rasă caucaziană. Un procent de 65% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c, 9% au avut antecedente de metastaze cerebrale, 66% nu au utilizat niciun tratament anterior, iar 34% au utilizat un tratament anterior. Un procent de 31% au avut un status de performanță ECOG 1, 69% au avut un status de performanță ECOG 0 și 32% au avut valori crescute de LDH. Mutațiile BRAF au fost raportate la 302 (36%) pacienți. Dintre pacienții cu mutații tumorale BRAF, 139 (46%) au fost tratați anterior cu un inhibitor al BRAF.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP; pe baza Evaluării Integrate Radiologice și Oncologice [IRO] utilizând Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide [RECIST], versiunea 1.1) și supraviețuirea globală (SG). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata răspunsului obiectiv (RRO) și durata răspunsului. Tabelul 3 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității la pacienții netratați anterior cu ipilimumab, la analiza finală efectuată după cel puțin 21 luni de monitorizare. Pe baza analizei finale, curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP sunt ilustrate în Figurile 1 și 2.

Tabelul 3: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-006

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 2 săptămâni n=279	Ipilimumab 3 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni n=278
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,68 (0,53 - 0,86)	0,68 (0,53 - 0,87)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	Nu a fost atinsă (24 - NA)	Nu a fost atinsă (22 - NA)	16 (14 - 22)
SFP			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,61 (0,50 - 0,75)	0,61 (0,50 - 0,75)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	4,1 (2,9 - 7,2)	5,6 (3,4 - 8,2)	2,8 (2,8 - 2,9)
Cel mai bun răspuns obiectiv			
RRO % (ÎI 95%)	36% (30 - 42)	37% (31 - 43)	13% (10 - 18)
Răspuns complet	13%	12%	5%
Răspuns parțial	23%	25%	8%
Durata răspunsului[‡]			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,0 - 22,8+)	Nu a fost atinsă (1,8 - 22,8+)	Nu a fost atinsă (1,1+ - 23,8+)
% răspuns persistent la 18 luni	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu ipilimumab) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

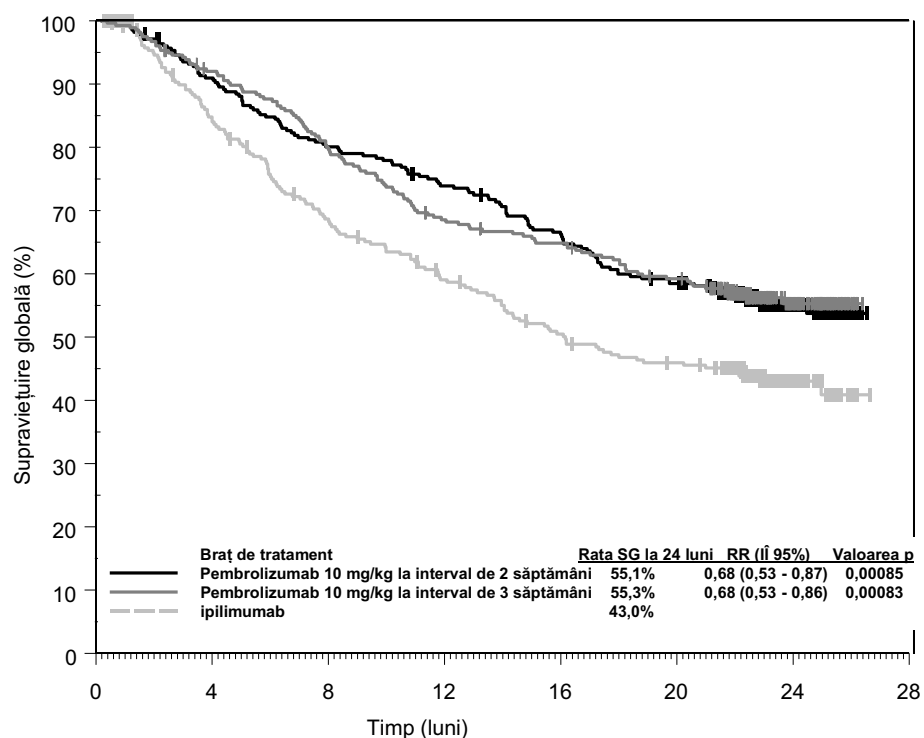
† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

§ Pe baza estimării Kaplan-Meier

NA = nu a fost disponibil

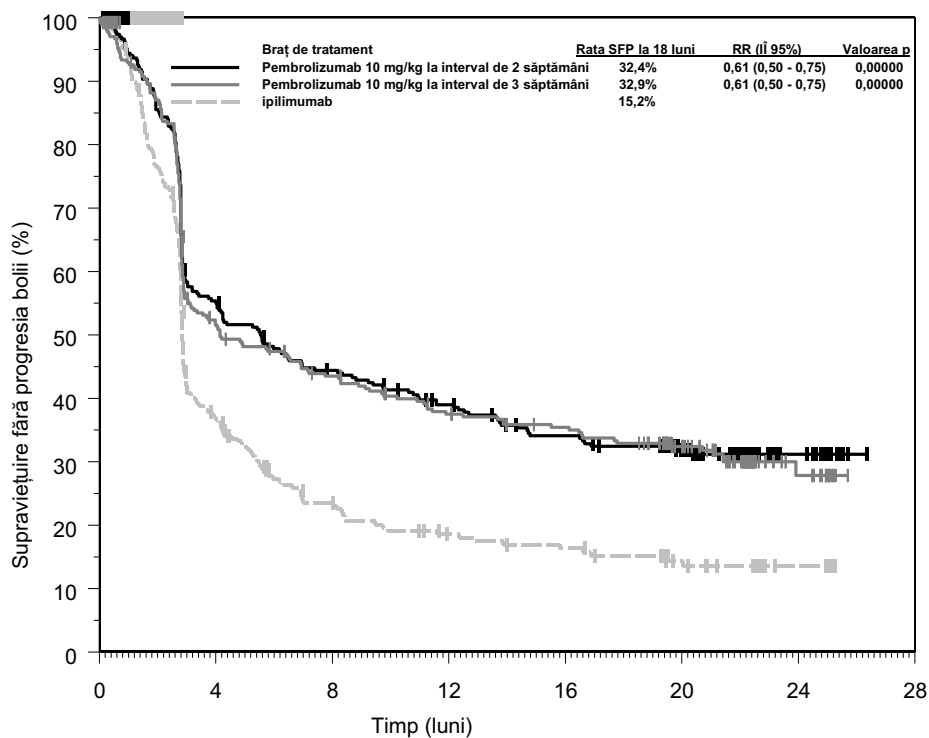
Figura 1: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-006 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

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

Figura 2: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-006 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

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

KEYNOTE-002: Studiu controlat efectuat la pacienți cu melanom, tratați anterior cu ipilimumab

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în KEYNOTE-002, un studiu multicentric, dublu-orb, controlat, de evaluare a tratamentului în melanomul avansat, la pacienți tratați anterior cu ipilimumab și, în cazul în care aceștia aveau status mutațional BRAF V600 pozitiv, tratați anterior cu un inhibitor BRAF sau MEK. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1:1) pentru a li se administra tratament cu pembrolizumab în doză de 2 mg/kg GC (n=180) sau 10 mg/kg GC (n=181) la interval de 3 săptămâni sau chimioterapie (n=179; incluzând dacarbazină, temozolomidă, carboplatină, paclitaxel sau carboplatină+paclitaxel). Studiul a exclus pacienți cu boală autoimună sau pacienți tratați cu imunosupresoare; alte criterii de excludere au fost antecedentele de reacții adverse severe sau care pun viața în pericol, mediate imun, din cauza tratamentului cu ipilimumab, definite ca toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care a necesitat corticoterapie (doză > 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durată de peste 12 săptămâni; prezența reacțiilor adverse de grad ≥ 2 din cauza tratamentului anterior cu ipilimumab; antecedente de reacții severe de hipersensibilitate la utilizarea altor anticorpi monoclonali; antecedente de pneumonită sau boală pulmonară interstițială; infecție cu virusul HIV, virusul hepatitic B sau hepatitic C și status de performanță ECOG ≥ 2 .

Pacienților li s-a administrat tratament cu pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 12 săptămâni, apoi la interval de 6 săptămâni până la săptămâna 48 și ulterior la interval de 12 săptămâni. Pacienții tratați cu chimioterapie care au prezentat progresia bolii evaluată independent au putut ca după prima evaluare planificată a bolii să treacă în celălalt braț de tratament pentru a li se administra pembrolizumab în doză de 2 mg/kg GC sau 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, fără a se cunoaște alocarea la tratament.

Dintre cei 540 pacienți, 61% au fost bărbați, 43% au avut vârstă ≥ 65 ani (vârsta mediană a fost de 62 ani [interval: 15-89]) și 98% au fost de rasă caucaziană. Un procent de 82% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c, 73% dintre pacienți au utilizat cel puțin două, iar 32% au utilizat trei sau mai multe tratamente sistemice anterioare pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat. Un procent de 45% au avut un status de performanță ECOG 1, 40% au avut valori crescute de LDH și 23% au prezentat mutații tumorale BRAF.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP, pe baza IRO, utilizând RECIST versiunea 1.1 și SG. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durată răspunsului. Tabelul 4 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității la analiza finală, provenite de la pacienții tratați anterior cu ipilimumab, iar curba Kaplan-Meier corespunzătoare SFP este ilustrată în Figura 3. Ambele brațe de tratament cu pembrolizumab au fost superioare chimioterapiei în ceea ce privește SFP și nu a existat nicio diferență între dozele de pembrolizumab. Nu au existat diferențe semnificative statistic între pembrolizumab și chimioterapie în analiza finală a SG neajustată pentru potențialele efecte generatoare de confuzie ale trecerii în celălalt braț de tratament. Dintre pacienții randomizați pentru a li se administra chimioterapie, 55% au trecut în celălalt braț de tratament și li s-a administrat ulterior tratament cu pembrolizumab.

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-002

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni n=181	Chimioterapie n=179
SFP			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,58 (0,46 - 0,73)	0,47 (0,37 - 0,60)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	2,9 (2,8 - 3,8)	3,0 (2,8 - 5,2)	2,8 (2,6 - 2,8)
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,86 (0,67 - 1,10)	0,74 (0,57 - 0,96)	---
Valoarea p [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	13,4 (11,0 - 16,4)	14,7 (11,3 - 19,5)	11,0 (8,9 - 13,8)
Cel mai bun răspuns obiectiv			
RRO % (ÎI 95%)	22% (16 - 29)	28% (21 - 35)	5% (2 - 9)
Răspuns complet	3%	7%	0%
Răspuns parțial	19%	20%	5%
Durata răspunsului[§]			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	22,8 (1,4+ - 25,3+)	Nu a fost atinsă (1,1+ - 28,3+)	6,8 (2,8 - 11,3)
% răspuns persistent la 12 luni	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

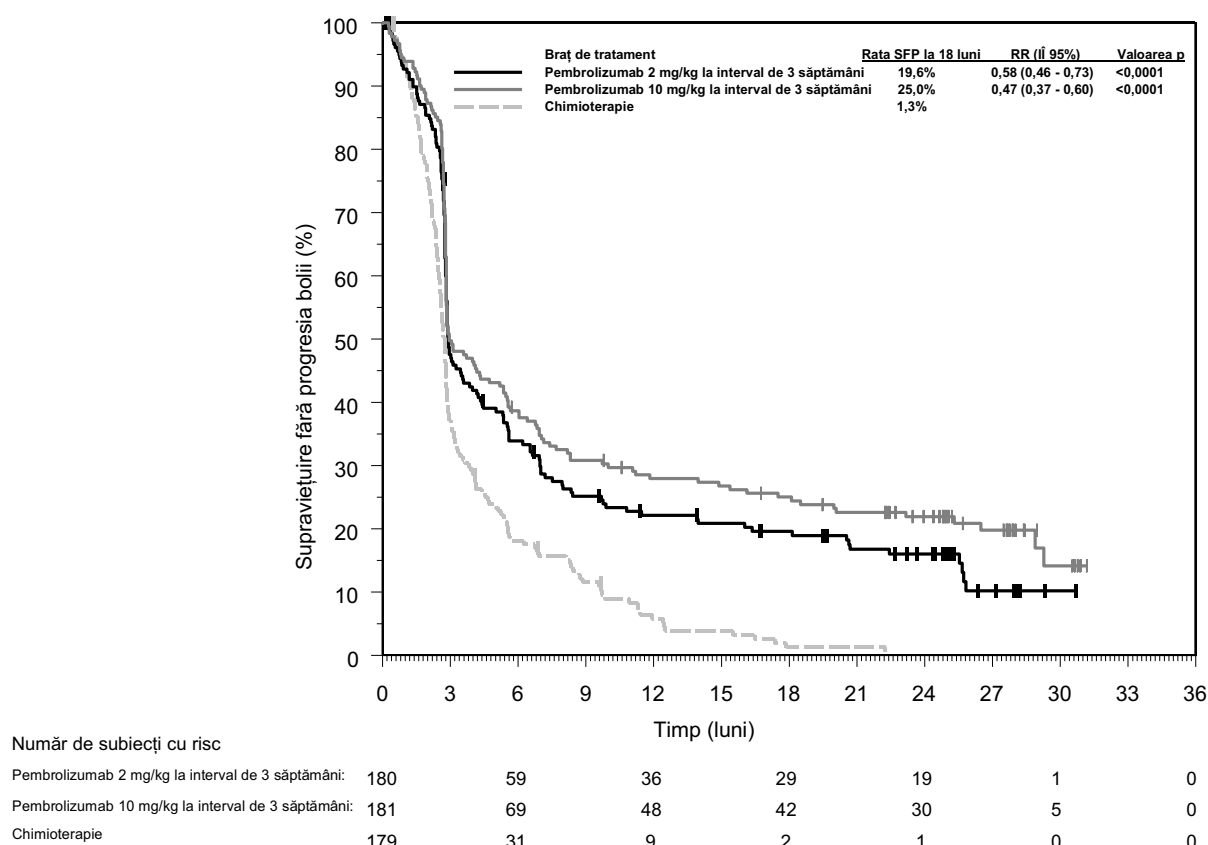
† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Nu a fost semnificativă statistic după ajustarea pentru multiplicitate

§ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial la analiza finală

¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 3: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-002 (populația cu intenție de tratament)



KEYNOTE-001: Studiu deschis efectuat la pacienți cu melanom, netratați anterior și tratați anterior cu ipilimumab

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab la pacienții cu melanom avansat au fost investigate într-un studiu fără grup control, deschis, KEYNOTE-001. Eficacitatea a fost evaluată la 276 pacienți din două cohorte definite, una care a inclus pacienți tratați anterior cu ipilimumab (și în cazul prezenței mutației BRAF V600, cu un inhibitor al BRAF sau MEK) și cealaltă care a inclus pacienți netratați anterior cu ipilimumab. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în doză de 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni sau 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni. Pacienților li s-a administrat tratament cu pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Criteriile de excludere au fost similare celor din studiul KEYNOTE-002.

Dintre cei 89 pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab în doză de 2 mg/kg GC și care au fost tratați anterior cu ipilimumab, 53% au fost bărbați, 33% au avut vârsta ≥ 65 ani și vârsta mediană a fost de 59 ani (interval: 18-88). Cu excepția a doi pacienți, toți au fost de rasă caucaziană. Un procent de 84% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c și 8% dintre pacienți au avut antecedente de metastaze cerebrale. Un procent de 70% dintre pacienți au utilizat cel puțin două, iar 35% au utilizat trei sau mai multe tratamente sistemice anterioare pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat. Mutațiile BRAF au fost raportate la 13% din populația înrolată în studiu. Toți pacienții cu mutații tumorale BRAF au fost tratați anterior cu un inhibitor al BRAF.

Dintre cei 51 pacienți cărora li s-a administrat pembrolizumab în doză de 2 mg/kg GC și nu au fost tratați anterior cu ipilimumab, 63% au fost bărbați, 35% au avut vârsta ≥ 65 ani și vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: 35-80). Cu excepția unui pacient, toți au fost de rasă caucaziană. Un procent de 63% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1c și 2% dintre pacienți au avut antecedente de metastaze cerebrale. La 45% nu s-a administrat anterior niciun fel de tratament pentru melanomul în

stadiu avansat. Mutațiile BRAF au fost raportate la 20 (39%) pacienți. Dintre pacienții cu mutații tumorale BRAF, 10 (50%) pacienți au fost tratați anterior cu un inhibitor al BRAF.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost RRO conform evaluării independente pe baza criteriilor RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de control al bolii (RCB; incluzând răspunsul complet, răspunsul parțial și boala stabilă), durata răspunsului, SFP și SG. Răspunsul tumoral a fost evaluat la intervale de 12 săptămâni. Tabelul 5 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității provenite de la pacienții tratați anterior sau netratați anterior cu ipilimumab, cărora li s-a administrat pembrolizumab în doză de 2 mg/kg GC, pe baza unei perioade minime de monitorizare de 30 luni pentru toți pacienții.

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-001

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni la pacienții tratați anterior cu ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni la pacienții netratați anterior cu ipilimumab n=51
Cel mai bun răspuns obiectiv* conform evaluării IRO†		
RRO % (Î 95%)	26% (17 - 36)	35% (22 - 50)
Răspuns complet	7%	12%
Răspuns parțial	19%	24%
Rata de control al bolii %‡	48%	49%
Durata răspunsului§		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	30,5 (2,8+ - 30,6+)	27,4 (1,6+ - 31,8+)
% răspuns persistent la 24 luni¶	75%	71%
SFP		
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	4,9 (2,8 - 8,3)	4,7 (2,8 - 13,8)
Rata SFP la 12 luni	34%	38%
SG		
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	18,9 (11 - nu a fost disponibil)	28,0 (14 - nu a fost disponibil)
Rata SG la 24 luni	44%	56%

* Include pacienții fără tumoră măsurabilă la momentul inițial, conform evaluării radiologice independente

† IRO = radiologie integrată și evaluare oncologică utilizând RECIST 1.1

‡ Pe baza celui mai bun răspuns reprezentat de boală stabilă sau mai bun decât acesta

§ Pe baza pacienților cu răspuns confirmat de evaluarea independentă, începând cu data la care răspunsul a fost prima dată înregistrat; n=23 pentru pacienții tratați anterior cu ipilimumab; n=18 pentru pacienții netratați anterior cu ipilimumab

¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

Rezultatele provenite de la pacienții tratați anterior cu ipilimumab (n=84) și cei netratați anterior cu ipilimumab (n=52), cărora li s-a administrat pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, au fost similare celor observate la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni.

Analizele pe subgrupuri de pacienți

Statusul mutațional BRAF în melanom

S-a efectuat o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-002, care a vizat pacienții cu status BRAF tipul sălbatic (n=414; 77%) sau cu mutații BRAF tratați anterior cu tratament anti-BRAF (n=126; 23%), așa cum se prezintă în Tabelul 6.

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate în funcție de statusul mutațional BRAF în studiul KEYNOTE-002

Criteriu final de evaluare	BRAF tipul sălbatic		Pacienți cu mutații BRAF tratați anterior cu tratament anti-BRAF	
	Pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni (n=136)	Chimioterapie (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni (n=44)	Chimioterapie (n=42)
Risc relativ* SFP (Î 95%)	0,50 (0,39 - 0,66)	---	0,79 (0,50 - 1,25)	---
Risc relativ* SG (Î 95%)	0,78 (0,58 - 1,04)	---	1,07 (0,64 - 1,78)	---
RRO %	26%	6%	9%	0%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

S-a efectuat o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-006, care a vizat pacienții cu BRAF tipul sălbatic (n=525; 63%), cu mutații BRAF care nu au utilizat anterior tratament anti-BRAF (n=163; 20%) și cu mutații BRAF care au utilizat anterior tratament anti-BRAF (n=139; 17%), așa cum se prezintă în Tabelul 7.

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate în funcție de statusul mutațional BRAF în studiul KEYNOTE-006

Criteriu final de evaluare	BRAF tipul sălbatic		Pacienți cu mutații BRAF netratați anterior cu tratament anti-BRAF		Pacienți cu mutații BRAF tratați anterior cu tratament anti-BRAF	
	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab (n=52)
Risc relativ* SFP (Î 95%)	0,61 (0,49 - 0,76)	---	0,52 (0,35 - 0,78)	---	0,76 (0,51 - 1,14)	---
Risc relativ* SG (Î 95%)	0,68 (0,52 - 0,88)	---	0,70 (0,40 - 1,22)	---	0,66 (0,41 - 1,04)	---
RRO %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu ipilimumab) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

Statusul PD-L1 în melanom

A fost efectuată o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-002, care a vizat pacienții cu status PD-L1 pozitiv (expresia PD-L1 în $\geq 1\%$ din celulele tumorale și celulele imune asociate tumorii în raport cu toate celulele tumorale viabile - scorul MEL) comparativ cu cei cu status PD-L1 negativ. Expresia PD-L1 a fost testată retrospectiv prin teste imunohistochimice (IHC) cu anticorpii 22C3 anti-PD-L1. Printre pacienții care au putut fi evaluați din punct de vedere al expresiei PD-L1 (79%), 69% (n=294) au avut status PD-L1 pozitiv și 31% (n=134) au avut status PD-L1 negativ. Tabelul 8 prezintă rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1.

Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 în studiul KEYNOTE-002

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni	Chimioterapie	Pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni	Chimioterapie
	Status PD-L1 pozitiv		Status PD-L1 negativ	
Risc relativ* SFP (ÎI 95%)	0,55 (0,40 - 0,76)	---	0,81 (0,50 - 1,31)	---
Risc relativ* SG (ÎI 95%)	0,90 (0,63 - 1,28)	---	1,18 (0,70 - 1,99)	---
RRO %	25%	4%	10%	8%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

A fost efectuată o analiză de subgrup, ca parte a analizei finale din studiul KEYNOTE-006, care a vizat pacienții cu status PD-L1 pozitiv (n=671; 80%) comparativ cu cei cu status PD-L1 negativ (n=150; 18%). Dintre pacienții care au putut fi evaluați pentru exprimarea PD-L1 (98%), 82% au avut status PD-L1 pozitiv și 18% status PD-L1 negativ. Tabelul 9 prezintă rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1.

Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 în studiul KEYNOTE-006

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 2 sau 3 săptămâni (toate schemele de tratament)	Ipilimumab
	Status PD-L1 pozitiv		Status PD-L1 negativ	
Risc relativ* SFP (ÎI 95%)	0,53 (0,44 - 0,65)	---	0,87 (0,58 - 1,30)	---
Risc relativ* SG (ÎI 95%)	0,63 (0,50 - 0,80)	---	0,76 (0,48 - 1,19)	---
RRO %	40%	14%	24%	13%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu ipilimumab) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

Melanom ocular

La 20 subiecți cu melanom ocular înrolați în studiul KEYNOTE-001, nu s-au raportat răspunsuri obiective; boala stabilă a fost raportată la 6 pacienți.

KEYNOTE-716: Studiu placebo-controlat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu melanom stadiul IIB sau IIC, rezecat

Eficacitatea pembrolizumab a fost evaluată în KEYNOTE-716, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la pacienți cu melanom în stadiul IIB sau IIC, rezecat. Un număr total de 976 pacienți au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab 200 mg la interval de trei săptămâni (sau doza la adolescenți [cu vârsta de 12 până la 17 ani] de 2 mg/kg administrată intravenos [până la un maxim de 200 mg] la interval de trei săptămâni) (n=487) sau placebo (n=489), pentru o perioadă de până la un an, sau până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată conform stadializării T a Comitetului American Comun pentru Cancer (AJCC - *American Joint Committee on Cancer*) ediția a 8-a. Pacienții cu boală autoimună activă sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau cu melanom la nivelul mucoasei sau cu melanom ocular nu au fost eligibili. Pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament pentru melanom, altul decât intervenția chirurgicală, nu au fost eligibili. Pacienților li s-au efectuat teste imagistice la interval de șase luni, începând de la randomizare până la cel de-al 4-lea an, iar apoi o dată în anul 5 de la randomizare sau până la recurență, în funcție de care dintre acestea a survenit mai întâi.

În rândul celor 976 pacienți, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană de 61 ani (interval: 16-87; 39% cu vârsta de 65 ani sau peste; 2 pacienți adolescenți [câte unul pentru fiecare braț de tratament]); 60% bărbați; și statusul de performanță ECOG de 0 (93%) și 1 (7%). Un procent de 64% au avut stadiul IIB și 35% au avut stadiul IIC.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără recurență (SFR) evaluată de către investigator în întreaga populație, SFR fiind definită ca intervalul de timp dintre data randomizării și data primei recurențe (locală, regională sau metastază la distanță), sau decesul, în funcție de care dintre acestea a survenit mai întâi. Criteriile secundare de evaluare au fost supraviețuirea fără metastaze la distanță (SFMD) și SG în întreaga populație. SG nu a fost evaluată oficial la momentul acestei analize. Inițial, la analiza intermediară pre-specificată a acestuia, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR (RR 0,65; ÎI 95%: 0,46 - 0,92; Valoarea p = 0,00658) pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab comparativ cu placebo. Rezultatele raportate din analiza finală pre-specificată a SFR la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 20,5 luni sunt prezentate în Tabelul 10. Rezultatele SFR actualizate, la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 38,5 luni, au fost în concordanță cu analiza finală privind SFR pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab comparativ cu placebo (RR 0,62; ÎI 95%: 0,49 - 0,79) (vezi Figura 4). Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFMD (RR 0,64; ÎI 95%: 0,47 - 0,88; Valoarea p = 0,00292) pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab comparativ cu placebo, la analiza intermediară pre-specificată a acestuia, la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 26,9 luni. Rezultatele raportate din analiza finală pre-specificată a SFMD la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 38,5 luni sunt prezentate în Tabelul 10 și Figura 5.

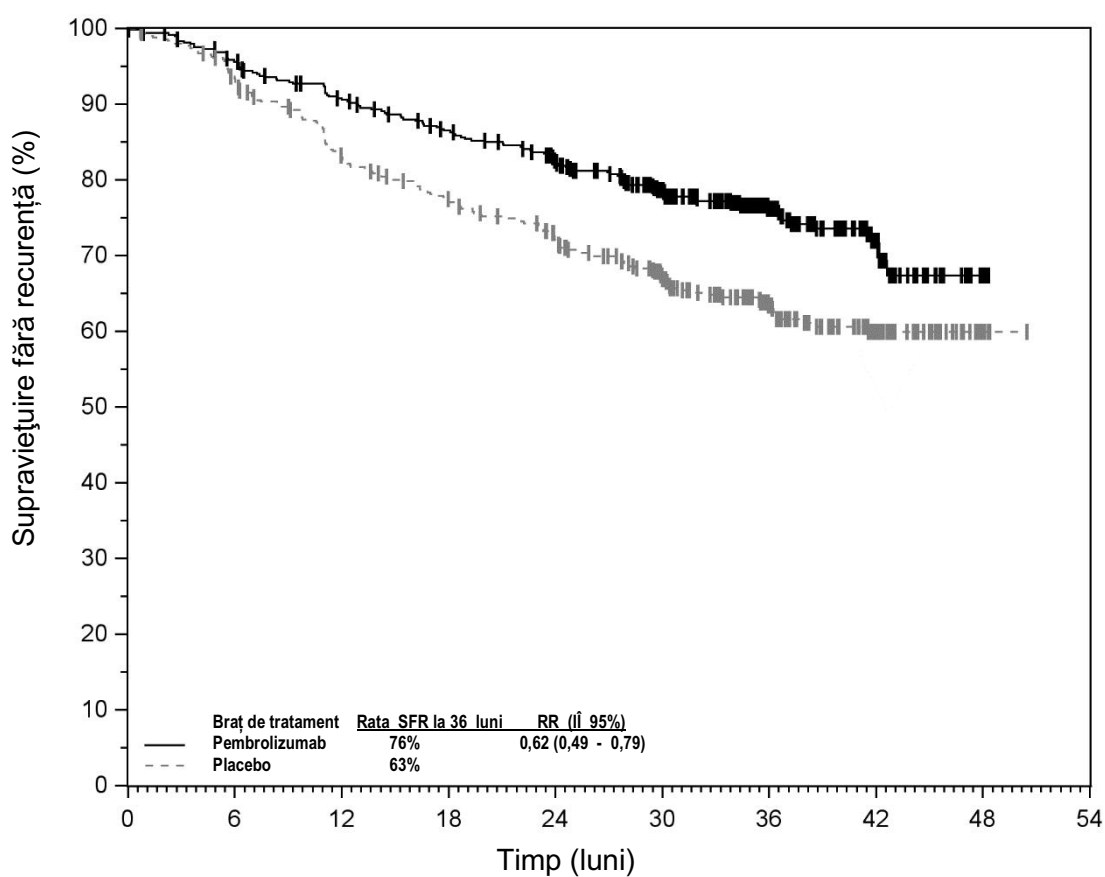
Tabelul 10: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-716

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=487	Placebo n=489
SFR		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	72 (15%)	115 (24%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	NR (NR - NR)	NR (29,9 - NR)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,61 (0,45 - 0,82)	
Valoarea p (log-rank stratificat) [†]	0,00046	
SFMD		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	NR (NR - NR)	NR (NR - NR)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,59 (0,44 - 0,79)	

* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

[†] Valoarea p nominală pe baza testului log-rank stratificat conform stadializării T a Comitetului American Comun pentru Cancer (AJCC) ediția a 8-a
NR = Nu a fost atinsă

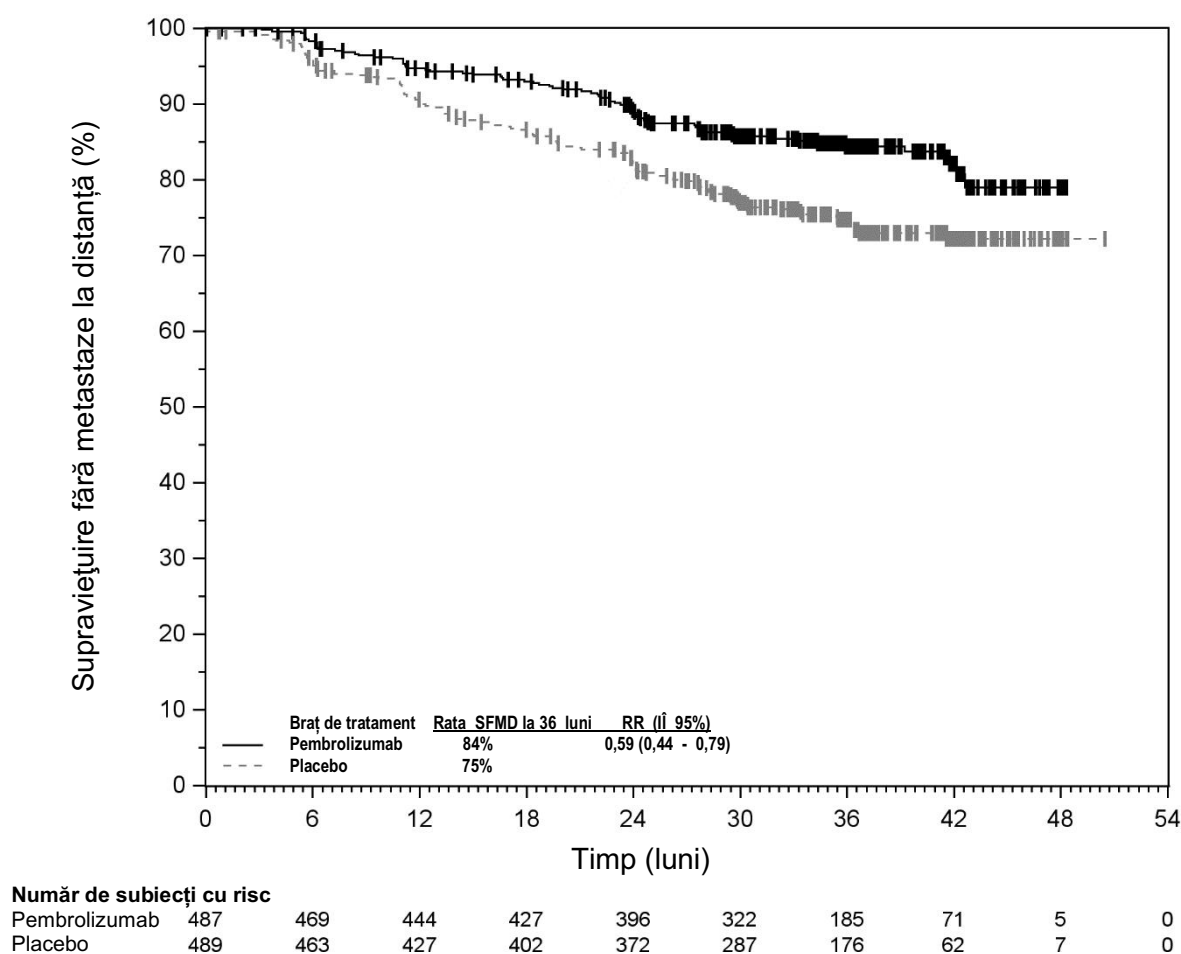
Figura 4: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără recurență, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-716 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

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

Figura 5: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără metastaze la distanță, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-716 (populația cu intenție de tratament)



KEYNOTE-054: Studiu placebo-controlat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu melanom stadiul III, rezecat complet

Eficacitatea pembrolizumab a fost evaluată în KEYNOTE-054, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la pacienți cu melanom în stadiul IIIA (metastază la nivelul ganglionilor limfatici > 1 mm), IIIB sau IIIC, rezecat complet. Un număr total de 1 019 pacienți adulți au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab 200 mg la interval de trei săptămâni (n=514) sau placebo (n=505), pentru o perioadă de până la un an, până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată conform stadializării AJCC ediția a 7-a (IIIA, comparativ cu IIIB, comparativ cu IIIC 1-3 ganglioni limfatici pozitivi, comparativ cu IIIC ≥ 4 ganglioni limfatici pozitivi) și în funcție de regiunea geografică (America de Nord, țările europene, Australia și alte țări desemnate). Pacienții trebuie să fi fost supuși unei disecții a ganglionilor limfatici și radioterapiei, în cazul în care aceasta a fost indicată, în cursul a 13 săptămâni înainte de inițierea tratamentului. Pacienții cu boală autoimună activă sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau cu melanom la nivelul mucoasei sau cu melanom ocular nu au fost eligibili. Pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament pentru melanom, altul decât intervenția chirurgicală sau interferonul pentru melanoamele primare groase, fără evidența extinderii la nivelul ganglionilor limfatici, nu au fost eligibili. Pacienților li s-au efectuat teste imagistice la interval de 12 săptămâni după prima doză de pembrolizumab în primii doi ani, apoi la interval de 6 luni din anul 3 până la anul 5 și apoi anual.

În rândul celor 1 019 pacienți, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 54 ani (25% cu vârsta de 65 ani sau peste); 62% bărbați; și statusul de performanță ECOG de 0 (94%) și 1 (6%). Un procent de 16% au avut stadiul IIIA; 46% au avut stadiul IIIB; 18% au avut stadiul IIIC (1-3 ganglioni limfatici pozitivi) și 20% au avut stadiul IIIC (≥ 4 ganglioni limfatici pozitivi); 50% au prezentat mutație BRAF V600 pozitivă și 44% au prezentat BRAF tipul sălbatic. Expresia PD-L1 a fost testată retrospectiv prin teste IHC cu anticorpul 22C3 anti-PD-L1; 84% dintre pacienți au avut melanom cu status PD-L1 pozitiv (expresia PD-L1 în $\geq 1\%$ din celulele tumorale și celulele imune asociate tumorii în raport cu toate celulele tumorale viabile). Același sistem de punctare a fost utilizat pentru melanomul metastatic (scorul MEL).

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFR evaluată de către investigator în întreaga populație și în populația cu tumori având status PD-L1 pozitiv, SFR fiind definită ca intervalul de timp dintre data randomizării și data primei recurențe (locală, regională sau metastază la distanță), sau decesul, în funcție de care dintre acestea a survenit mai întâi. Criteriile secundare de evaluare au fost SFMD și SG în întreaga populație și în populația cu tumori având status PD-L1 pozitiv. SG nu a fost evaluată oficial la momentul acestor analize. Inițial, la analiza intermediară pre-specificată a acestuia, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR (RR 0,57; ÎI 98,4%: 0,43 - 0,74; Valoarea $p < 0,0001$) pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab comparativ cu placebo. Rezultatele actualizate de eficacitate pe o durată mediană a perioadei de monitorizare de 45,5 luni sunt prezentate în Tabelul 11 și în Figurile 6 și 7.

Tabelul 11: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-054

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=514	Placebo n=505
SFR		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	203 (40%)	288 (57%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	NR	21,4 (16,3 – 27,0)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,59 (0,49 - 0,70)	
SFMD		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	173 (34%)	245 (49%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	NR	40,0 (27,7 - NR)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,60 (0,49 - 0,73)	
Valoarea p (log-rank stratificat)	< 0.0001	

* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

NR = Nu a fost atinsă

Figura 6: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără recurență, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-054 (populația cu intenție de tratament)

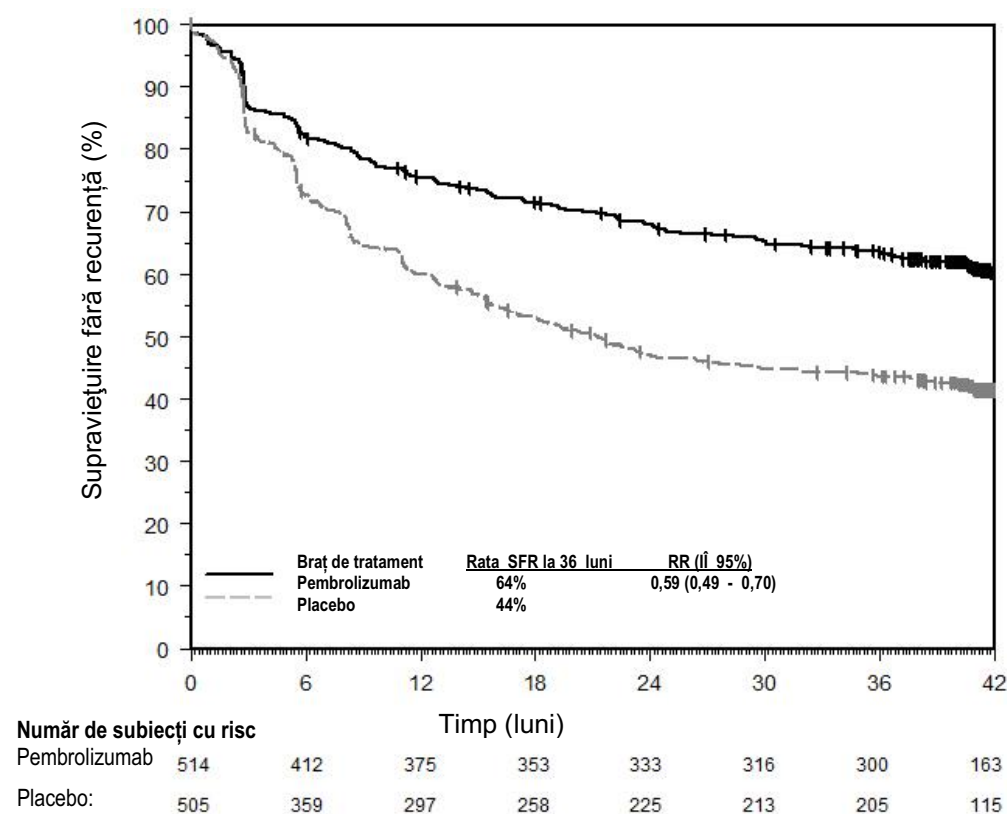
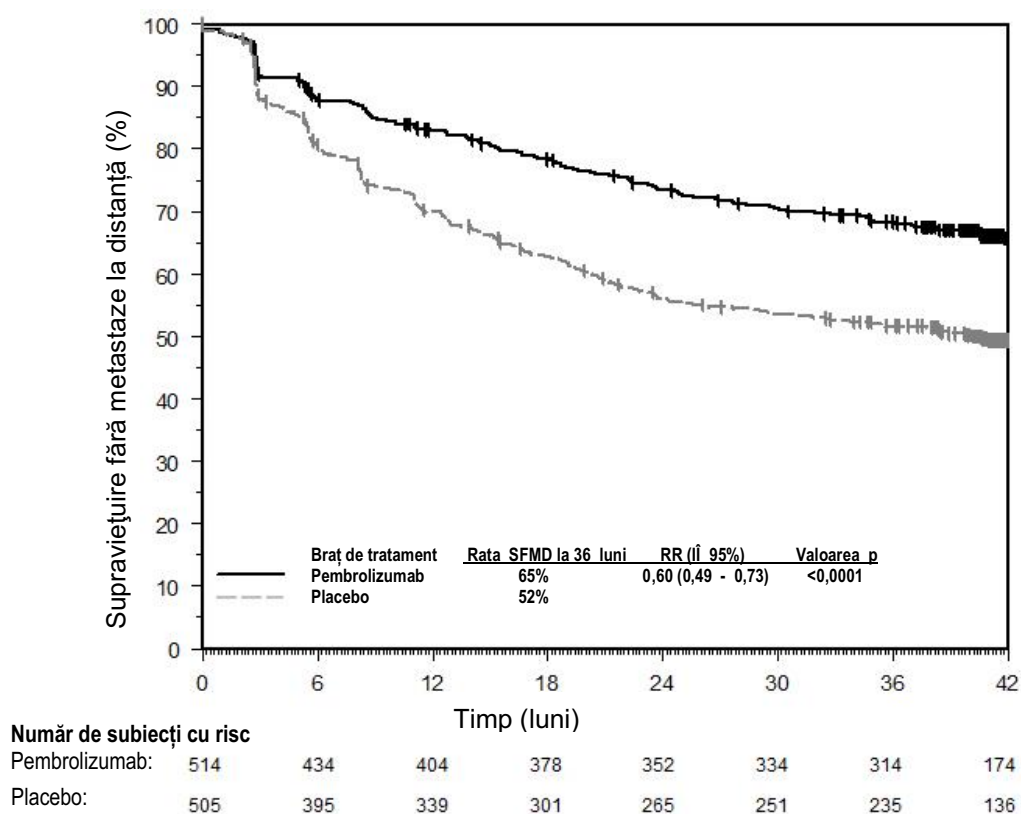


Figura 7: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără metastaze la distanță, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-054 (populația cu intenție de tratament)



Beneficiul privind SFR și SFMD a fost demonstrat în mod constant în rândul subgrupurilor, inclusiv în funcție de expresia tumorală PD-L1, statusul mutațional BRAF și stadiul bolii (utilizând stadializarea AJCC ediția a 7-a). Aceste rezultate au fost consecvente atunci când în cadrul unei analize post-hoc au fost reclasificate în conformitate cu actualul sistem de stadializare AJCC ediția a 8-a.

Carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici

KEYNOTE-671: Studiu controlat efectuat cu tratament neoadjuvant și adjuvant, la pacienți cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) rezecabil

Eficacitatea pembrolizumab în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, administrat ca tratament neoadjuvant și continuat în monoterapie ca tratament adjuvant a fost investigată în KEYNOTE-671, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat. Criteriile cheie de eligibilitate au fost pacienții cu NSCLC netratat anterior și rezecabil, care prezintă risc crescut (stadiul II, IIIA sau IIIB (N2) conform stadializării AJCC ediția a 8-a) de recurență, indiferent de expresia tumorală PD-L1 utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Testarea pentru aberațiile genomice tumorale sau factorii oncogeni nu a fost obligatorie pentru înrolare.

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recurență care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă populația de pacienți cu stadiul II – IIIB (N2), conform sistemului de stadializare ediția a 8-a: dimensiunea tumorală > 4 cm; sau tumori de orice dimensiune care sunt însoțite fie de statusul N1, fie de statusul N2; sau tumori care invadează structurile toracice (invadează direct pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina); sau tumori care implică o bronhie principală cu tumora > 4 cm; sau tumori > 4 cm care determină atelectazie obstructivă care se extinde până la hil; sau tumori cu nodul(i) separat/separați în același lob sau în lob ipsilateral diferit de cel în care se află cancerul pulmonar primar.

În cazul în care a fost indicat, pacienții au efectuat radioterapie adjuvantă înainte de administrarea ca adjuvant a pembrolizumab sau placebo. Pacienții cu boală autoimună activă care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de stadiu (II, comparativ cu III), expresia tumorală PD-L1 (STP ≥ 50% sau < 50%), histologie (scuamos, comparativ cu non-scuamos) și regiunea geografică (Asia de Est, comparativ cu non-Asia de Est).

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- Brațul de tratament A: pembrolizumab administrat ca neoadjuvant 200 mg în Ziua 1 în asociere cu cisplatină 75 mg/m² și fie pemetrexed 500 mg/m² în Ziua 1, fie gemcitabină 1 000 mg/m² în Zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile timp de până la 4 cicluri. După intervenția chirurgicală, pembrolizumab 200 mg a fost administrat la interval de 3 săptămâni timp de până la 13 cicluri.
- Brațul de tratament B: placebo administrat ca neoadjuvant în Ziua 1 în asociere cu cisplatină 75 mg/m² și fie pemetrexed 500 mg/m² în Ziua 1, fie gemcitabină 1 000 mg/m² în Zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile timp de până la 4 cicluri. După intervenția chirurgicală, placebo a fost administrat la interval de 3 săptămâni timp de până la 13 cicluri.

Toate medicamentele de studiu au fost administrate în perfuzie intravenoasă. Tratamentul cu pembrolizumab sau placebo a continuat până la finalizarea tratamentului (17 cicluri), progresia bolii care a împiedicat intervenția chirurgicală definitivă, recurența bolii în faza adjuvantă, progresia bolii pentru cei la care nu s-au efectuat intervenții chirurgicale sau s-a efectuat rezecție incompletă și au intrat în faza adjuvantă sau apariția toxicității inacceptabile. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la momentul inițial, săptămâna 7 și săptămâna 13 în faza neoadjuvantă și în decurs de 4 săptămâni înainte de începerea fazei adjuvante. După începerea fazei adjuvante, evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 16 săptămâni până la sfârșitul anului 3, iar ulterior la interval de 6 luni.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și supraviețuirea fără evenimente (SFE) evaluată de către investigator. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata răspunsului complet patologic (RCp) și rata răspunsului patologic major (RPM), pe baza evaluării prin analiza patologică independentă oarbă (BIPR).

Un număr total de 797 pacienți în KEYNOTE-671 au fost randomizați: 397 pacienți în brațul cu administrarea pembrolizumab și 400 în brațul cu administrarea placebo. Caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană de 64 ani (interval: 26 până la 83), 45% cu vârsta de 65 ani sau peste; 71% bărbați; 61% de rasă caucaziană, 31% asiatici și 2% de rasă neagră. Un procent de 63% și 37% au avut status de performanță ECOG de 0, sau respectiv 1; 30% au avut boală în stadiul II și 70% au avut boală în stadiul III; 33% au avut STP $\geq 50\%$ și 67% au avut STP $< 50\%$; 43% au avut tumori cu histologie de tip scuamos și 57% au avut tumori cu histologie de tip non-scuamos; 31% au fost din regiunea Asia de Est. Un procent de 4% dintre pacienți au avut mutații EGFR, iar la un procent de 66% statusul mutațional EGFR nu a fost cunoscut. Un procent de 3% dintre pacienți au avut translocatii ALK, iar la un procent de 68% statusul translocational ALK nu a fost cunoscut.

Un procent de 81% dintre pacienții din brațul cu administrarea pembrolizumab în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină au avut intervenție chirurgicală definitivă, comparativ cu 76% dintre pacienții din brațul cu administrarea chimioterapiei care conține săruri de platină.

Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SG, SFE, RCp și RPM pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, urmată de administrarea pembrolizumab în monoterapie, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, urmată de administrarea numai a placebo. La o analiză intermediară pre-specificată (durata mediană a perioadei de monitorizare de 21,4 luni (interval: 0,4 până la 50,6 luni)), RR pentru SFE a fost de 0,58 (Î 95%: 0,46 - 0,72; $p < 0,0001$) pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, urmată de administrarea pembrolizumab în monoterapie, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, urmată de administrarea numai a placebo. La momentul acestei analize, rezultatele privind SG nu erau definitive.

Tabelul 12 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității la o analiză intermediară pre-specificată, la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 29,8 luni (interval: 0,4 până la 62,0 luni). Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFE sunt ilustrate în Figurile 8 și 9.

Tabelul 12: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-671

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie/ Pembrolizumab n = 397	Placebo în asociere cu chimioterapie/ Placebo n = 400
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	110 (28%)	144 (36%)
Durata mediană exprimată în luni* (ÎÎ 95%)	NR (NR - NR)	52,4 (45,7 - NR)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,72 (0,56 - 0,93)	
Valoarea p‡	0,00517	
SFE		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	174 (44%)	248 (62%)
Durata mediană exprimată în luni* (ÎÎ 95%)	47,2 (32,9 - NR)	18,3 (14,8 - 22,1)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,59 (0,48 - 0,72)	

* Pe baza estimărilor Kaplan-Meier

† Pe baza modelului de regresie Cox cu tratamentul drept o covariabilă, stratificat în funcție de stadiu, expresia tumorală PD-L1, histologie și regiunea geografică

‡ Pe baza testului log-rank stratificat
NR = Nu a fost atinsă

Figura 8: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-671 (populația cu intenție de tratament)

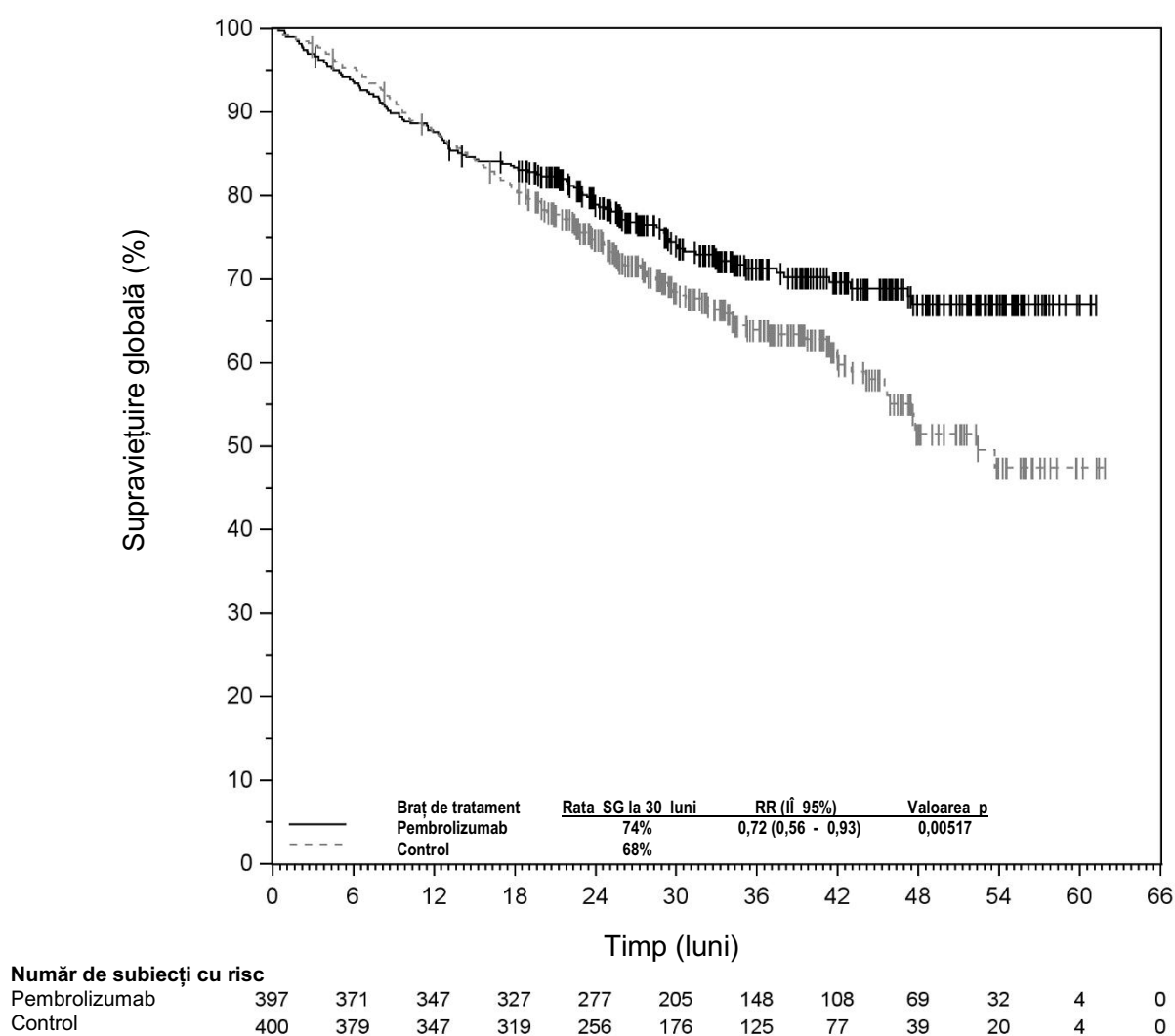
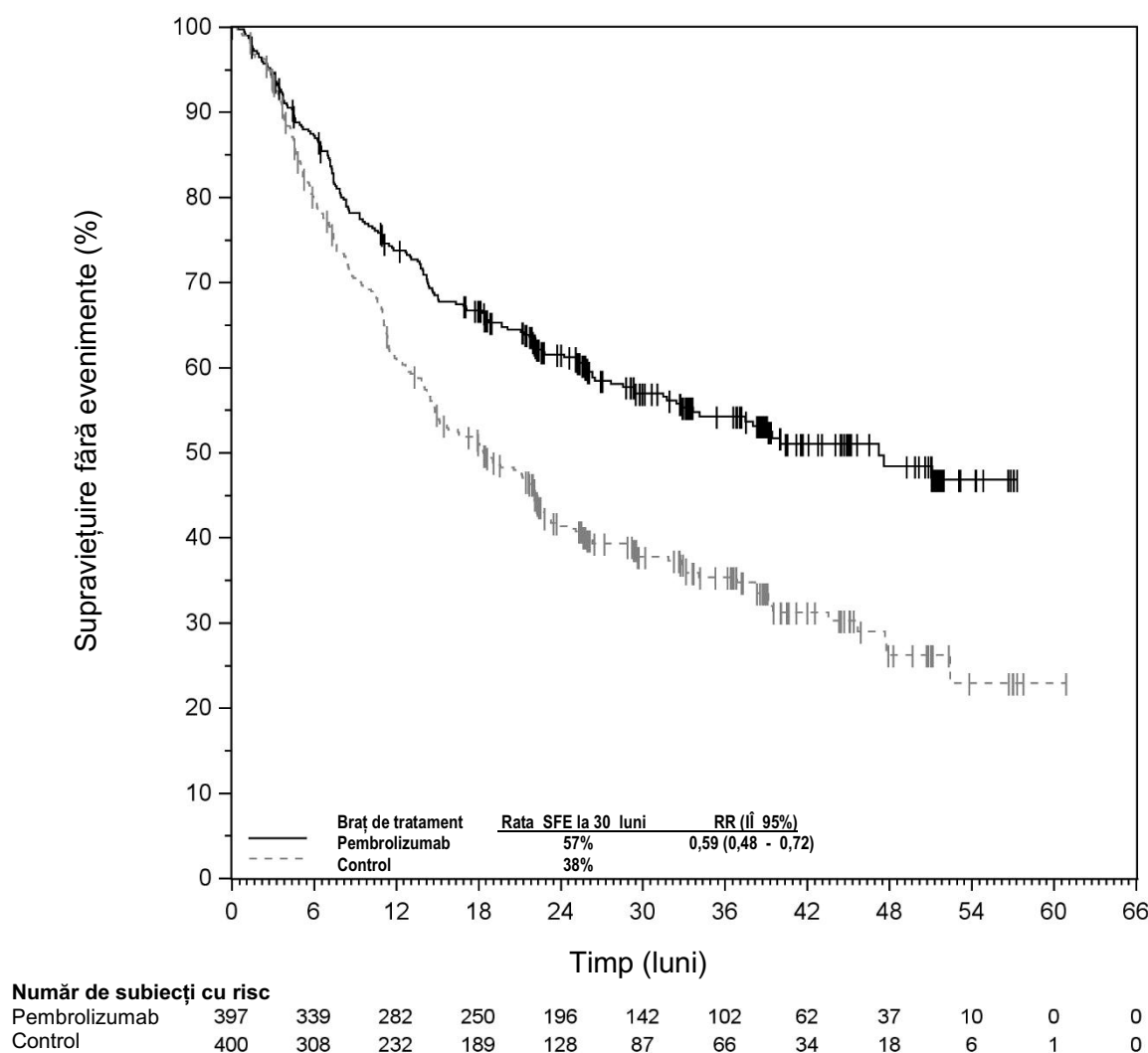


Figura 9: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără evenimente, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-671 (populația cu intenție de tratament)



O analiză post-hoc exploratorie de subgrup a fost efectuată în cadrul KEYNOTE-671 la pacienții care au prezentat expresie PD-L1 cu un STP $\geq 50\%$ (brațul cu administrare de pembrolizumab [n=132; 33%] comparativ cu brațul cu administrare de placebo [n=134; 34%]); STP = 1 - 49% (brațul cu administrare de pembrolizumab [n=127; 32%] comparativ cu brațul cu administrare de placebo [n=115; 29%]) și STP < 1% (brațul cu administrare de pembrolizumab [n=138; 35%] comparativ cu brațul cu administrare de placebo [n=151; 38%]). RR pentru SFE a fost de 0,48 (ÎI 95%: 0,33 - 0,71) la pacienții cu un STP $\geq 50\%$, 0,52 (ÎI 95%: 0,36 - 0,73) la pacienții cu un STP = 1 - 49% și 0,75 (ÎI 95%: 0,56 - 1,01) la pacienții cu un STP < 1%. RR pentru SG a fost de 0,55 (ÎI 95%: 0,33 - 0,92) la pacienții cu un STP $\geq 50\%$, 0,69 (ÎI 95%: 0,44 - 1,07) la pacienții cu un STP = 1 - 49% și 0,91 (ÎI 95%: 0,63 - 1,32) la pacienții cu un STP < 1%.

KEYNOTE-091: Studiu placebo-controlat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu NSCLC rezecat

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-091, un studiu multicentric, randomizat, triplu-orb, placebo-controlat, efectuat la pacienți cu NSCLC care prezintă risc crescut (stadiul IB [T2a ≥ 4 cm], II sau IIIA, conform stadializării AJCC ediția a 7-a) de recurență în urma rezecției complete, indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1, fără radioterapie neoadjuvantă și/sau chimioterapie neoadjuvantă anterioară și fără radioterapie adjuvantă anterioară sau planificată pentru afecțiunea malignă actuală. Testarea pentru aberațiile genomice tumorale/factorii oncogeni nu a fost obligatorie pentru înrolare.

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recurență care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă populația de pacienți cu stadiul IB [T2a $\geq$ 4 cm], II sau IIIA, conform sistemului de stadializare ediția a 7-a: dimensiunea tumorală $\geq$ 4 cm; sau tumori de orice dimensiune care sunt însoțite fie de statusul N1, fie de statusul N2; sau tumori care sunt invazive la nivelul structurilor toracice (invadează direct pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina); sau tumori care implică bronhia principală la $<$ 2 cm distal față de carină, dar fără implicarea carinei; sau tumori care sunt asociate cu atelectazie sau pneumonită obstructivă a întregului plămân; sau tumori cu nodul(i) separat/separați în același lob sau în lob pulmonar ipsilateral, diferit de cel în care se află tumora primară. Studiul nu a inclus pacienți care au avut statusul N2 cu tumori invadând, de asemenea, mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina sau cu nodul(i) tumoral(i) separat/separați într-un lob pulmonar ipsilateral diferit.

Este posibil ca pacienților să li se fi administrat sau nu chimioterapie adjuvantă, conform recomandării medicului acestora. Nu au fost eligibili pacienții cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului; cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare; sau cei cărora li s-au administrat mai mult de 4 cicluri de chimioterapie adjuvantă. Randomizarea a fost stratificată în funcție de stadiu (IB, comparativ cu II, comparativ cu IIIA), administrarea chimioterapiei adjuvante (fără administrarea chimioterapiei adjuvante comparativ cu administrarea chimioterapiei adjuvante), statusul PD-L1 (STP $<$ 1% [negativ], comparativ cu STP 1-49%, comparativ cu STP $\geq$ 50%) și regiunea geografică (Europa de Vest, comparativ cu Europa de Est, comparativ cu Asia, comparativ cu „Restul Lumii”). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab 200 mg (n=590) sau placebo (n=587) intravenos, la interval de 3 săptămâni.

Tratamentul a continuat până la confirmarea recurenței bolii utilizând RECIST 1.1, conform determinării investigatorului, până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de aproximativ 1 an (18 doze). În primul an, pacienților li s-au efectuat teste imagistice la interval de 12 săptămâni după prima doză de pembrolizumab, apoi la interval de 6 luni pentru anii 2 până la 3 și apoi anual până la sfârșitul anului 5. După anul 5, testele imagistice sunt efectuate conform standardului local de îngrijire.

Din 1 177 pacienți randomizați, la 1 010 (86%) s-a administrat chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină după rezecția completă. În rândul acestor 1 010 pacienți din KEYNOTE-091 caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 64 ani (interval: 35 până la 84), 49% cu vârsta de 65 ani sau peste; 68% bărbați; și 77% de rasă caucaziană, 18% asiatici, 86% actuali sau foști fumători. Un procent de 61% și 39% au avut status de performanță ECOG de 0, sau respectiv 1. Un procent de 12% au avut boală în stadiul IB (T2a $\geq$ 4 cm), 57% au avut boală în stadiul II și 31% au avut boală în stadiul IIIA. Un procent de 39% au avut expresie tumorală PD-L1 cu STP $<$ 1% [negativ], 33% au avut STP 1-49%, 28% au avut STP $\geq$ 50%. Un procent de 7% au avut mutații EGFR cunoscute, un procent de 38% fără mutații EGFR, iar la un procent de 56% statusul mutațional EGFR nu a fost cunoscut. Un procent de 52% au fost din Europa de Vest, 20% din Europa de Est, 17% din Asia și 11% din „Restul Lumii”.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără semne de boală (SFSB) evaluată de către investigator în populația generală și în populația cu expresie tumorală PD-L1 cu STP $\geq$ 50%, unde SFSB a fost definită ca timpul dintre data randomizării și data primei recurențe (recurență locală/regională, metastaze la distanță), unei afecțiuni maligne secundare sau decesului, oricare dintre acestea a survenit mai întâi. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost SFSB evaluată de către investigator în populația cu expresie tumorală PD-L1 cu STP $\geq$ 1% și SG în populația generală și în populațiile cu expresie tumorală PD-L1 cu STP $\geq$ 50% și STP $\geq$ 1%.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFSB în populația generală (RR = 0,76 [Î 95%: 0,63 - 0,91; p = 0,0014]) la analiza intermediară pre-specificată, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 32,4 luni (interval: 0,6 până la 68 luni), pentru pacienții randomizați în brațul cu administrare de pembrolizumab comparativ cu pacienții randomizați în brațul cu administrare

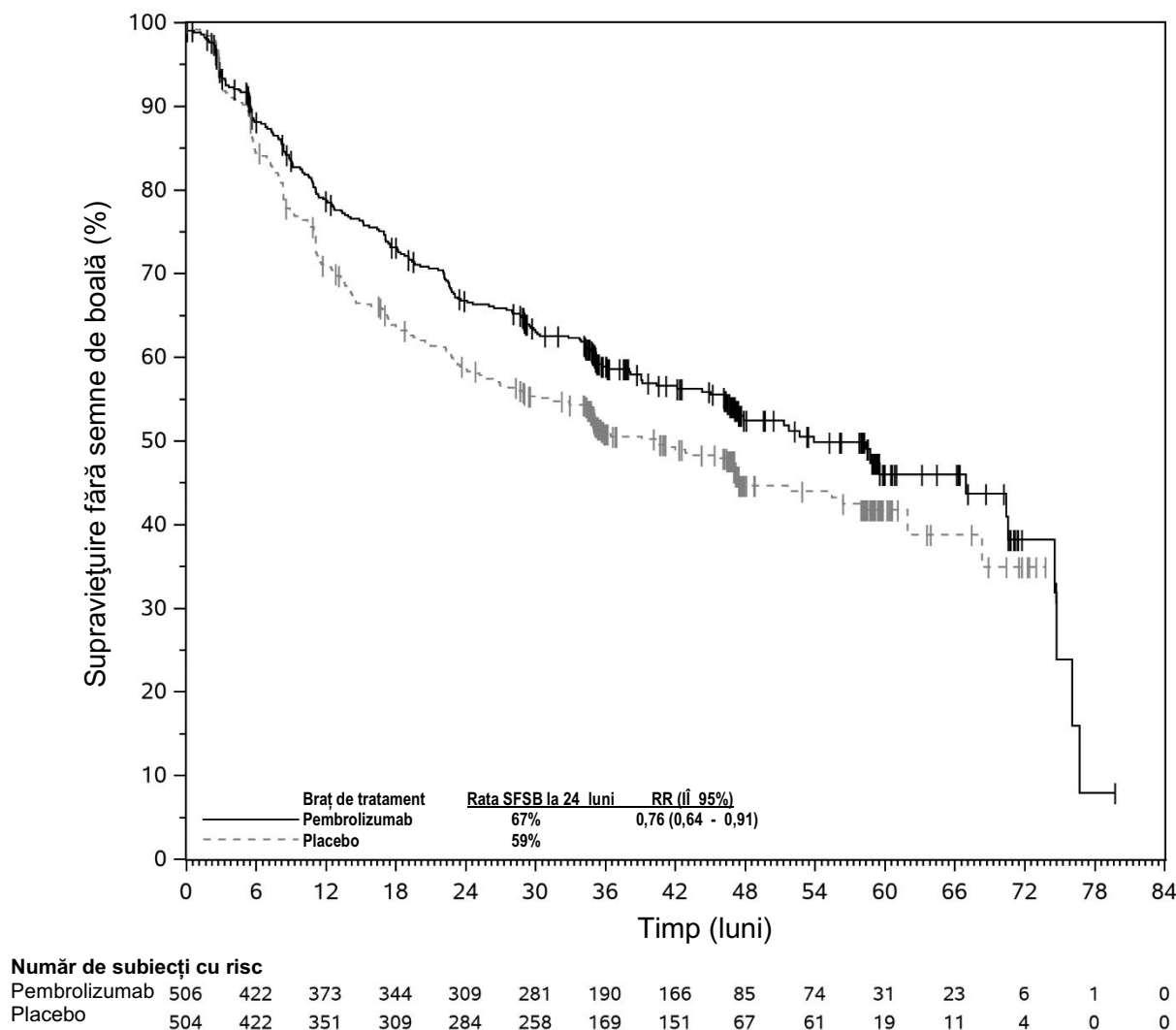
de placebo. Tabelul 13 și Figura 10 prezintă rezultatele de eficacitate la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă la analiza finală pentru SFSB, efectuată la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 46,7 luni (interval: 0,6 până la 84,2). La momentul acestei analize, rezultatele privind SG nu erau definitive, cu doar 58% din evenimentele privind SG pre-specificate în populația generală. O analiză exploratorie privind SG a sugerat o tendință în favoarea administrării pembrolizumab comparativ cu administrarea placebo, cu un RR de 0,79 (ÎI 95%: 0,62 - 1,01) la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă.

Tabelul 13: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-091 pentru pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=506	Placebo n=504
SFSB		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	225 (44%)	262 (52%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,76 (0,64 - 0,91)	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	53,8 (46,2 - 70,4)	40,5 (32,9 - 47,4)

* Pe baza modelului de regresie multivariat Cox

Figura 10: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără semne de boală, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-091 (pentru pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă)



KEYNOTE-024: Studiu controlat efectuat la pacienți cu NSCLC, netratați anterior

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în KEYNOTE-024, un studiu multicentric, deschis, controlat, de evaluare a tratamentului în NSCLC metastatic, netratat anterior. Pacienții au prezentat expresie PD-L1 cu un STP $\geq 50\%$ utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=154) sau chimioterapie care conține săruri de platină conform alegerii investigatorului (n=151; incluzând pemetrexed+carboplatină, pemetrexed+cisplatină, gemcitabină+cisplatină, gemcitabină+carboplatină sau paclitaxel+carboplatină. La pacienții cu NSCLC non-scuamos s-a putut administra pemetrexed ca tratament de întreținere.). Pacienții au fost tratați cu pembrolizumab până la apariția toxicității inacceptabile sau până la progresia bolii. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, a fost permisă continuarea tratamentului după confirmarea progresiei bolii. Pacienții la care nu s-a evidențiat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Studiul a exclus pacienții cu aberații genomice tumorale EGFR sau ALK; cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului; cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare; sau cei care au fost expuși la doze de radioterapie toracică de peste 30 Gy în cele 26 săptămâni anterioare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni. Pacienții tratați cu chimioterapie care au prezentat progresia bolii evaluată independent au avut posibilitatea de a schimba tratamentul pentru a li se administra pembrolizumab.

În rândul celor 305 pacienți din KEYNOTE-024, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 65 ani (54% cu vârsta de 65 ani sau peste); 61% bărbați; 82% de rasă caucaziană, 15% asiatici; statusul de performanță ECOG 0 și 1 la 35% și respectiv 65%. Caracteristicile bolii au fost scuamos (18%) și non-scuamos (82%); M1 (99%); și metastaze cerebrale (9%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFP, pe baza evaluării prin analiză centrală, independentă, oarbă (BICR) utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost SG și RRO (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Tabelul 14 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru întreaga populație cu intenție de tratament (ITT). Rezultatele SFP și RRO sunt raportate dintr-o analiză intermediară la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 11 luni. Rezultatele SG sunt raportate din analiza finală la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 25 luni.

Tabelul 14: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-024

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=154	Chimioterapie n=151
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	73 (47%)	116 (77%)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,50 (0,37 – 0,68)	
Valoarea p [†]	<0,001	
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	10,3 (6,7 - NA)	6,0 (4,2 – 6,2)
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	73 (47%)	96 (64%)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,63 (0,47 – 0,86)	
Valoarea p [†]	0,002	
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	30,0 (18,3 - NA)	14,2 (9,8 – 19,0)
Rata răspunsului obiectiv		
RRO % (ÎÎ 95%)	45% (37 - 53)	28% (21 - 36)
Răspuns complet	4%	1%
Răspuns parțial	41%	27%
Durata răspunsului[‡]		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,9+ - 14,5+)	6,3 (2,1+ - 12,6+)
% cu durata ≥ 6 luni	88% [§]	59% [¶]

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapie) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

§ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 43 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

¶ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 16 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

NA = nu este disponibil

Figura 11: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-024 (populația cu intenție de tratament)

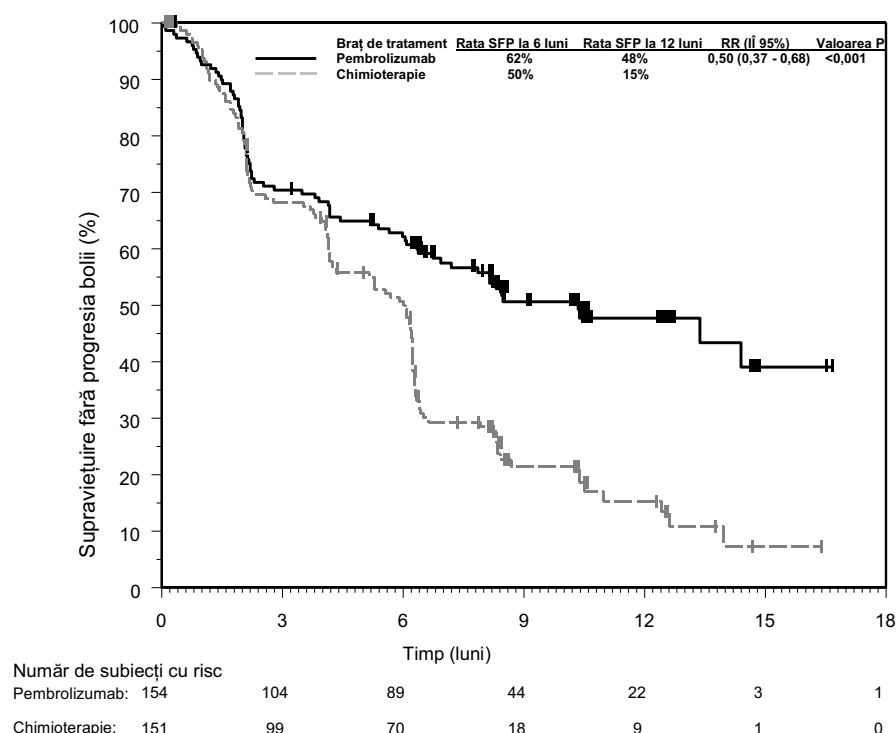
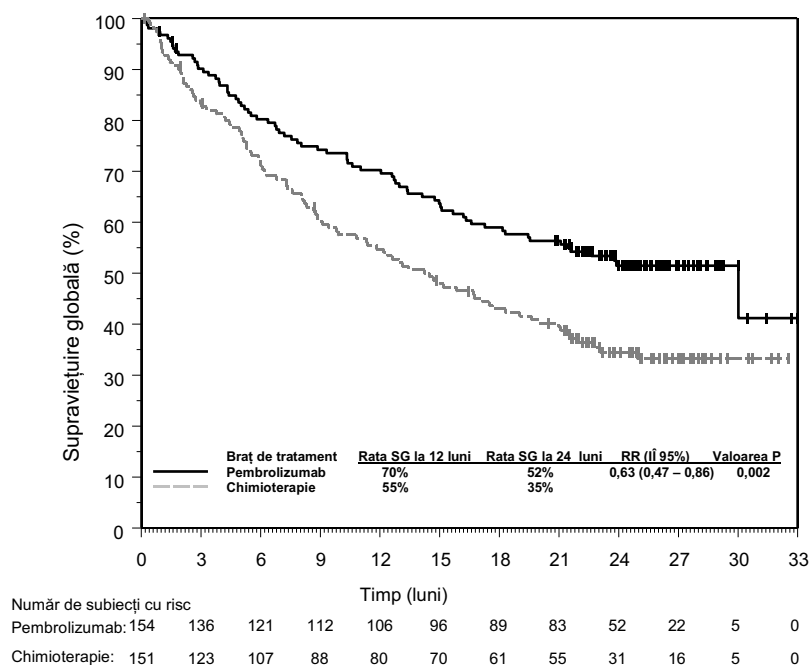


Figura 12: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-024 (populația cu intenție de tratament)



În cadrul unei analize de subgrup, a fost observat un beneficiu redus al pembrolizumab, comparativ cu chimioterapia, în ceea ce privește supraviețuirea la numărul mic de pacienți care nu au fost niciodată fumători; cu toate acestea, din cauza numărului mic de pacienți, nu se poate ajunge la concluzii definitive pe baza acestor date.

KEYNOTE-042: Studiu controlat efectuat la pacienți cu NSCLC, netratați anterior

Siguranța și eficacitatea administrării pembrolizumab au fost investigate, de asemenea, în KEYNOTE-042, un studiu multicentric, controlat, de evaluare a tratamentului în NSCLC local avansat sau metastatic, netratat anterior. Modelul studiului a fost similar celui din KEYNOTE-024, cu excepția faptului că pacienții au prezentat expresie PD-L1 cu un STP $\geq 1\%$ utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=637) sau chimioterapie care conține săruri de platină conform alegerii investigatorului (n=637; incluzând pemetrexed+carboplatină sau paclitaxel+carboplatină. La pacienții cu NSCLC non-scuamos s-a putut administra pemetrexed ca tratament de întreținere.). Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni pentru primele 45 săptămâni, iar ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul celor 1 274 pacienți din KEYNOTE-042, 599 (47%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un STP $\geq 50\%$ utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Caracteristicile inițiale ale acestor 599 pacienți au inclus: vârsta mediană 63 ani (45% cu vârsta de 65 ani sau peste); 69% bărbați; 63% de rasă caucaziană și 32% asiatici; 17% hispanici sau latini; și statusul de performanță ECOG 0 și 1 la 31% și respectiv 69%. Caracteristicile bolii au fost scuamos (37%) și non-scuamos (63%); stadiul IIIA (0,8%); stadiul IIIB (9%); stadiul IV (90%); și metastaze cerebrale tratate (6%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SG. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost SFP și RRO (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru pacienții ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un STP $\geq 1\%$ randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în monoterapie comparativ cu chimioterapie (RR 0,82; ÎI 95% 0,71 - 0,93 la analiza finală) și la pacienții ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un STP $\geq 50\%$ randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în monoterapie comparativ cu chimioterapie. Tabelul 15 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru populația cu STP $\geq 50\%$ la analiza finală efectuată la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 15,4 luni. Curba Kaplan-Meier corespunzătoare SG pentru populația cu STP $\geq 50\%$, pe baza analizei finale, este ilustrată în Figura 13.

Tabelul 15: Rezultatele de eficacitate (PD-L1 cu un STP $\geq 50\%$) în studiul KEYNOTE-042

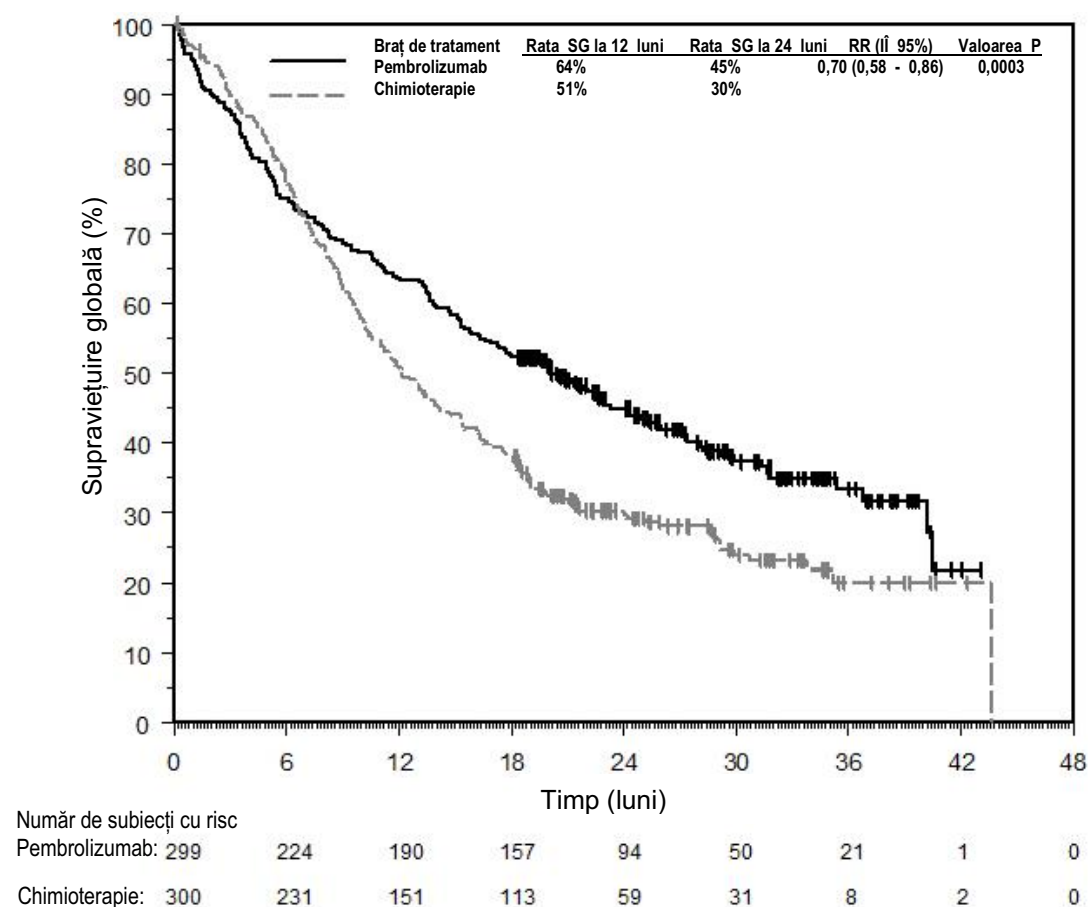
Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=299	Chimioterapie n=300
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	180 (60%)	220 (73%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,70 (0,58 - 0,86)	
Valoarea p [†]	0,0003	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	20,0 (15,9 - 24,2)	12,2 (10,4 - 14,6)
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	238 (80%)	250 (83%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,84 (0,70 - 1,01)	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	6,5 (5,9 - 8,5)	6,4 (6,2 - 7,2)
Rata răspunsului obiectiv		
RRO % (ÎI 95%)	39% (34 - 45)	32% (27 - 38)
Răspuns complet	1%	0,3%
Răspuns parțial	38%	32%
Durata răspunsului[‡]		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	22,0 (2,1+ - 36,5+)	10,8 (1,8+ - 30,4+)
% cu durata ≥ 18 luni	57%	34%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapie) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Figura 13: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-042 (pacienți cu expresie PD-L1 cu un STP $\geq 50\%$, populația cu intenție de tratament)



Rezultatele unei analize post-hoc exploratorii de subgrup au indicat o tendință de reducere a beneficiului pembrolizumab, comparativ cu chimioterapia, în ceea ce privește supraviețuirea, atât în primele 4 luni, cât și pe toată durata tratamentului, la pacienții care nu au fost niciodată fumători. Cu toate acestea, datorită naturii exploratorii a acestei analize de subgrup, nu se poate ajunge la concluzii definitive.

KEYNOTE-189: Studiu controlat efectuat cu tratament asociat la pacienți cu NSCLC non-scuamos, netratați anterior

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină a fost investigată într-un studiu multicentric, randomizat, controlat activ, dublu-orb, KEYNOTE-189. Criteriile cheie de eligibilitate au fost NSCLC metastatic non-scuamos, niciun fel de tratament sistemic anterior pentru NSCLC metastatic și lipsa aberațiilor genomice tumorale EGFR sau ALK. Nu au fost eligibili pacienții cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului; cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare; sau cei care au fost expuși la doze de radioterapie toracică de peste 30 Gy în cele 26 săptămâni anterioare. Pacienții au fost randomizați (în raport 2:1) pentru a li se administra una dintre următoarele scheme de tratament:

- Pembrolizumab 200 mg împreună cu pemetrexed 500 mg/m² și cisplatină 75 mg/m² sau carboplatină ASC 5 mg/ml și minut, conform alegerii investigatorului, administrate intravenos la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri, urmate de pembrolizumab 200 mg și pemetrexed 500 mg/m² administrate intravenos la interval de 3 săptămâni (n=410)
- Placebo împreună cu pemetrexed 500 mg/m² și cisplatină 75 mg/m² sau carboplatină ASC 5 mg/ml și minut, conform alegerii investigatorului, administrate intravenos la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri, urmate de placebo și pemetrexed 500 mg/m² administrate intravenos la interval de 3 săptămâni (n=206)

Tratamentul cu pembrolizumab a continuat până la confirmarea progresiei bolii utilizând RECIST 1.1, conform determinării investigatorului, până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, administrarea pembrolizumab a fost permisă după confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST prin BICR sau după întreruperea tratamentului cu pemetrexed. În cazul pacienților care au terminat 24 luni de tratament sau au avut un răspuns complet, tratamentul cu pembrolizumab ar putea fi reinițiat pentru progresia bolii și administrat timp de până la 1 an suplimentar. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la săptămâna 6 și săptămâna 12, iar ulterior la interval de 9 săptămâni. Pacienților cărora li s-a administrat placebo împreună cu chimioterapie, care au prezentat progresia bolii evaluată independent, li s-a oferit posibilitatea administrării pembrolizumab în monoterapie.

În rândul celor 616 pacienți din KEYNOTE-189, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 64 ani (49% cu vârsta de 65 ani sau peste); 59% bărbați; 94% de rasă caucaziană și 3% asiatici; statusul de performanță ECOG 0 sau 1 la 43% și respectiv 56%; 31% cu status PD-L1 negativ (STP < 1%); și 18% cu metastaze cerebrale tratate sau netratate la momentul inițial.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Tabelul 16 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității, iar Figurile 14 și 15 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP, pe baza analizei finale cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 18,8 luni.

Tabelul 16: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-189

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab + Pemetrexed + Chimioterapie pe bază de săruri de platină n=410	Placebo + Pemetrexed + Chimioterapie pe bază de săruri de platină n=206
SG*		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	258 (63%)	163 (79%)
Risc relativ [†] (ÎI 95%)	0,56 (0,46 - 0,69)	
Valoarea p [‡]	< 0,00001	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	22,0 (19,5 – 24,5)	10,6 (8,7 - 13,6)
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	337 (82%)	197 (96%)
Risc relativ [†] (ÎI 95%)	0,49 (0,41 - 0,59)	
Valoarea p [‡]	< 0,00001	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	9,0 (8,1 - 10,4)	4,9 (4,7 - 5,5)
Rata răspunsului obiectiv		
RRO [§] % (ÎI 95%)	48% (43 - 53)	20% (15 - 26)
Răspuns complet	1,2%	0,5%
Răspuns parțial	47%	19%
Valoarea p [¶]	< 0,0001	
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	12,5 (1,1+ - 34,9+)	7,1 (2,4 - 27,8+)
% cu durata ≥ 12 luni [#]	53%	27%

* Un număr total de 113 pacienți (57%) care au întrerupt tratamentul de studiu în brațul cu administrare de placebo împreună cu chimioterapie au trecut la administrarea de pembrolizumab în monoterapie sau li s-a administrat un inhibitor al punctului de control ca tratament ulterior

[†] Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

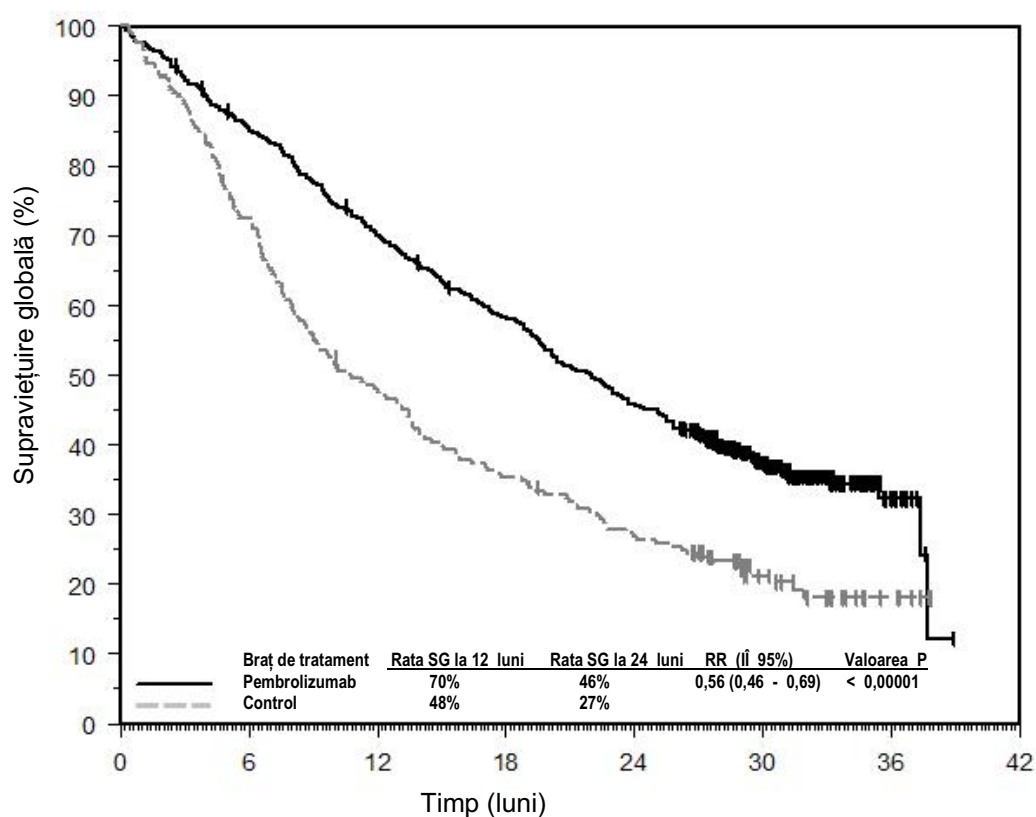
[‡] Pe baza testului log-rank stratificat

[§] Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

[¶] Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de statusul PD-L1, chimioterapia pe bază de săruri de platină și statusul de fumător

[#] Pe baza estimării Kaplan-Meier

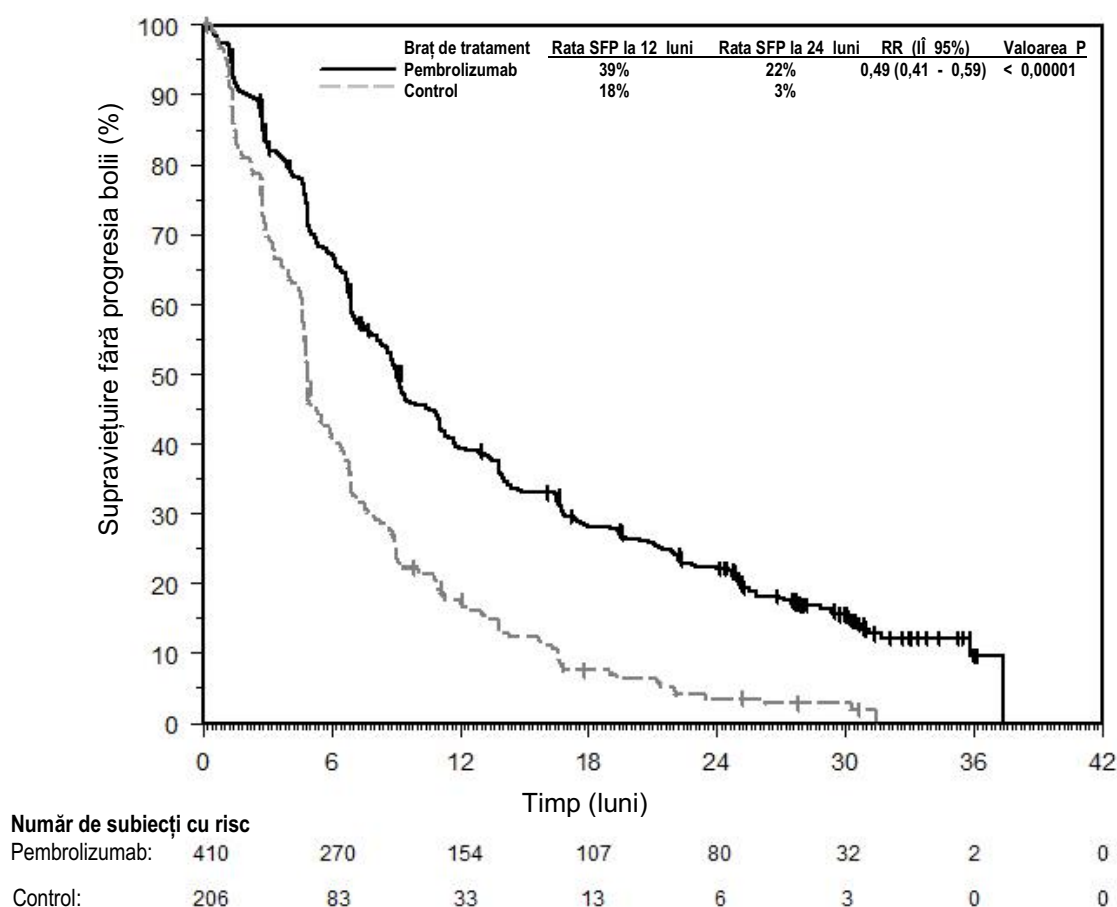
Figura 14: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-189 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
Control:	206	149	98	72	55	25	5	0

Figura 15: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-189 (populația cu intenție de tratament)



În cadrul studiului KEYNOTE-189 a fost efectuată o analiză la pacienții care au prezentat expresie PD-L1 cu un STP < 1% [pembrolizumab în asociere: n=127 (31%) comparativ cu chimioterapia: n=63 (31%)], STP 1-49% [pembrolizumab în asociere: n=128 (31%) comparativ cu chimioterapia: n=58 (28%)] sau ≥ 50% [pembrolizumab în asociere: n=132 (32%) comparativ cu chimioterapia: n=70 (34%)] (vezi Tabelul 17).

Tabelul 17: Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 în studiul KEYNOTE-189*

Criteriu final de evaluare	Tratament cu pembrolizumab administrat în asociere	Chimioterapie	Tratament cu pembrolizumab administrat în asociere	Chimioterapie	Tratament cu pembrolizumab administrat în asociere	Chimioterapie
	STP < 1%		STP 1 - 49%		STP ≥ 50%	
Risc relativ [†] SG (ÎI 95%)	0,51 (0,36 – 0,71)		0,66 (0,46 – 0,96)		0,59 (0,40 – 0,86)	
Risc relativ [†] SFP (ÎI 95%)	0,67 (0,49 – 0,93)		0,53 (0,38 – 0,74)		0,35 (0,25 – 0,49)	
RRO %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Pe baza analizei finale

[†] Riscul relativ (tratament cu pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

La analiza finală, un număr total de 57 pacienți cu NSCLC cu vârsta ≥ 75 ani au fost înrolați în studiul KEYNOTE-189 (35 în brațul de tratament cu pembrolizumab administrat în asociere și 22 în brațul de control). În cadrul acestui subgrup al studiului, au fost raportate RR=1,54 [ÎI 95%: 0,76 – 3,14] pentru SG și RR=1,12 [ÎI 95%: 0,56 – 2,22] pentru SFP, în cazul pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu chimioterapia. Datele privind eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapia care conține săruri de platină la această categorie de pacienți sunt limitate.

KEYNOTE-407: Studiu controlat efectuat cu tratament asociat la pacienți cu NSCLC scuamos, netratați anterior

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu carboplatină și fie paclitaxel, fie nab-paclitaxel a fost investigată în studiul KEYNOTE-407, un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, placebo-controlat. Criteriile cheie de eligibilitate pentru acest studiu au fost NSCLC metastatic scuamos, indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1 și niciun fel de tratament sistemic anterior pentru boala metastatică. Nu au fost eligibili pacienții cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului; cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare; sau cei care au fost expuși la doze de radioterapie toracică de peste 30 Gy în cele 26 săptămâni anterioare. Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia tumorală PD-L1 (STP < 1% [negativ] comparativ cu STP ≥ 1%), alegerea investigatorului privind administrarea de paclitaxel sau nab-paclitaxel și regiunea geografică (estul Asiei comparativ cu non-estul Asiei). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament, pentru a li se administra prin perfuzie intravenoasă:

- Pembrolizumab 200 mg și carboplatină ASC 6 mg/ml și minut în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 zile timp de 4 cicluri, împreună cu paclitaxel 200 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 zile timp de 4 cicluri sau nab-paclitaxel 100 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 21 zile timp de 4 cicluri, urmate de pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni. Pembrolizumab a fost administrat înainte de chimioterapie în Ziua 1.
- Placebo și carboplatină ASC 6 mg/ml și minut în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 zile timp de 4 cicluri, împreună cu paclitaxel 200 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 zile timp de 4 cicluri sau nab-paclitaxel 100 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 21 zile timp de 4 cicluri, urmate de placebo la interval de 3 săptămâni.

Tratamentul cu pembrolizumab sau placebo a continuat până la confirmarea progresiei bolii determinată prin BICR utilizând RECIST 1.1, până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, administrarea pembrolizumab a fost permisă după confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST.

Pacienților din brațul placebo li s-a oferit posibilitatea administrării pembrolizumab ca agent unic la momentul progresiei bolii.

Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 6 săptămâni până la săptămâna 18, la interval de 9 săptămâni până la săptămâna 45 și ulterior la interval de 12 săptămâni.

Un număr total de 559 pacienți au fost randomizați. Caracteristicile populației din studiu au fost: vârsta mediană 65 ani (interval: 29 până la 88); 55% cu vârsta de 65 ani sau peste; 81% bărbați; 77% de rasă caucaziană; statusul de performanță ECOG 0 (29%) și 1 (71%); și 8% cu metastaze cerebrale tratate la momentul inițial. Un procent de 35% au prezentat expresie tumorală PD-L1 cu STP < 1% [negativ]; 19% au fost est-asiatici; și la 60% s-a administrat paclitaxel.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Tabelul 18 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității, iar Figurile 16 și 17 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP, pe baza analizei finale cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 14,3 luni.

Tabelul 18: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-407

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab Carboplatină Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatină Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
SG*		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	168 (60%)	197 (70%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	17,1 (14,4 – 19,9)	11,6 (10,1 – 13,7)
Risc relativ [†] (Î 95%)	0,71 (0,58 - 0,88)	
Valoarea p [‡]	0,0006	
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	217 (78%)	252 (90%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	8,0 (6,3 – 8,4)	5,1 (4,3 – 6,0)
Risc relativ [†] (Î 95%)	0,57 (0,47 - 0,69)	
Valoarea p [‡]	< 0,0001	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO % (Î 95%)	63% (57 - 68)	38% (33 - 44)
Răspuns complet	2,2%	3,2%
Răspuns parțial	60%	35%
Valoarea p [§]	< 0,0001	
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	8,8 (1,3+ - 28,4+)	4,9 (1,3+ - 28,3+)
% cu durata ≥ 12 luni [¶]	38%	25%

* Un număr total de 138 pacienți (51%) care au întrerupt tratamentul de studiu în brațul cu administrare de placebo împreună cu chimioterapie au trecut la administrarea de pembrolizumab în monoterapie sau li s-a administrat un inhibitor al punctului de control ca tratament ulterior

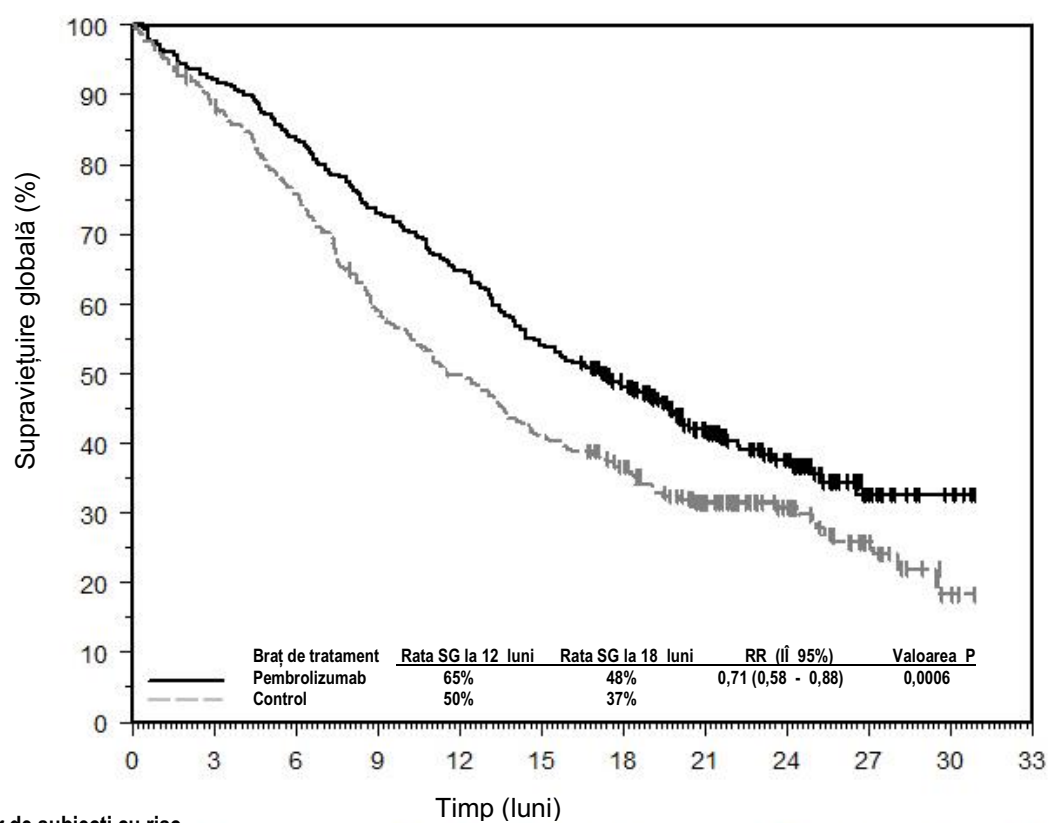
[†] Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

[‡] Pe baza testului log-rank stratificat

[§] Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen

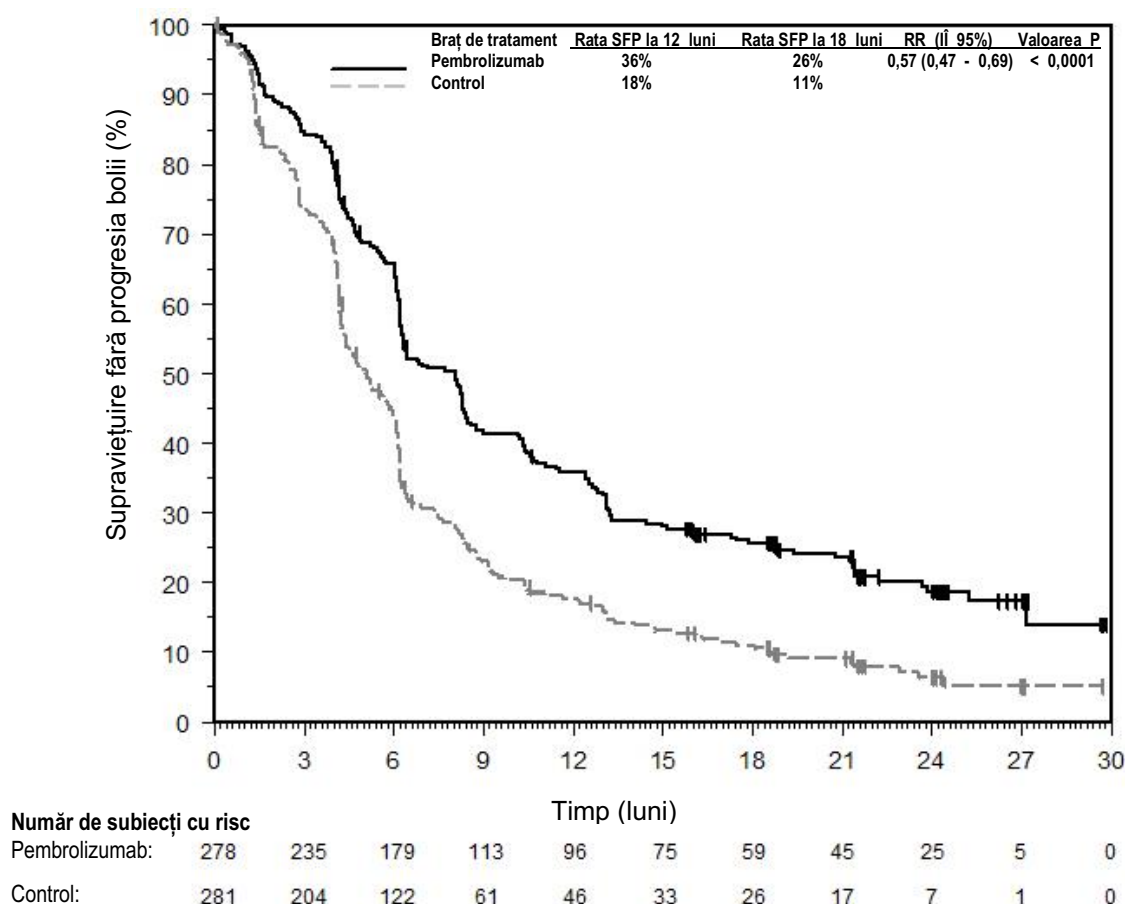
[¶] Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 16: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale în studiul KEYNOTE-407



Număr de subiecți cu risc		Timp (luni)										
Pembrolizumab:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Control:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Figura 17: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii în studiul KEYNOTE-407



În cadrul studiului KEYNOTE-407 a fost efectuată o analiză la pacienții care au prezentat expresie PD-L1 cu un STP < 1% [brațul de tratament cu pembrolizumab împreună cu chimioterapie: n=95 (34%) comparativ cu brațul de tratament cu placebo împreună cu chimioterapie: n=99 (35%)], STP 1% până la 49% [brațul de tratament cu pembrolizumab împreună cu chimioterapie: n=103 (37%) comparativ cu brațul de tratament cu placebo împreună cu chimioterapie: n=104 (37%)] sau STP ≥ 50% [brațul de tratament cu pembrolizumab împreună cu chimioterapie: n=73 (26%) comparativ cu brațul de tratament cu placebo împreună cu chimioterapie: n=73 (26%)] (vezi Tabelul 19).

Tabelul 19: Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 în studiul KEYNOTE-407*

Criteriu final de evaluare	Tratament cu pembrolizumab administrat în asociere	Chimioterapie	Tratament cu pembrolizumab administrat în asociere	Chimioterapie	Tratament cu pembrolizumab administrat în asociere	Chimioterapie
	STP < 1%		STP 1 până la 49%		STP ≥ 50%	
Risc relativ† SG (Î 95%)	0,79 (0,56 – 1,11)		0,59 (0,42 - 0,84)		0,79 (0,52 - 1,21)	
Risc relativ† SFP (Î 95%)	0,67 (0,49 - 0,91)		0,52 (0,38 - 0,71)		0,43 (0,29 - 0,63)	
RRO %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

* Pe baza analizei finale

† Riscul relativ (tratament cu pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

La analiza finală, un număr total de 65 pacienți cu NSCLC cu vârsta ≥ 75 ani au fost înrolați în studiul KEYNOTE-407 (34 în brațul de tratament cu pembrolizumab administrat în asociere și 31 în brațul de control). În cadrul acestui subgrup al studiului, au fost raportate RR=0,81 [Î 95%: 0,43 – 1,55] pentru SG, RR=0,61 [Î 95%: 0,34 – 1,09] pentru SFP și RRO de 62% și 45% în cazul pembrolizumab

administrat în asociere comparativ cu chimioterapia. Datele privind eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapia care conține săruri de platină la această categorie de pacienți sunt limitate.

KEYNOTE-010: Studiu controlat efectuat la pacienți cu NSCLC, tratați anterior cu chimioterapie

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost investigate în KEYNOTE-010, un studiu multicentric, deschis, controlat, de evaluare a tratamentului în NSCLC avansat, la pacienți tratați anterior cu chimioterapie care conține săruri de platină. Pacienții au prezentat expresie PD-L1 cu un STP $\geq 1\%$ utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacienții cu mutație de activare a EGFR sau translocatie ALK au prezentat, de asemenea, progresia bolii la utilizarea tratamentului aprobat pentru aceste mutații înainte de a li se administra pembrolizumab. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1:1) pentru a li se administra pembrolizumab într-o doză de 2 mg/kg GC (n=344) sau 10 mg/kg GC (n=346) la interval de 3 săptămâni sau docetaxel într-o doză de 75 mg/m² la interval de 3 săptămâni (n=343) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună, cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau cei care au fost expuși la doze de radioterapie toracică de peste 30 Gy în cele 26 săptămâni anterioare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni.

Caracteristicile inițiale pentru această populație au inclus: vârsta mediană 63 ani (42% cu vârsta de 65 ani sau peste); 61% bărbați; 72% de rasă caucaziană și 21% asiatici, iar 34% și 66% cu un status de performanță ECOG 0, respectiv 1. Caracteristicile bolii au fost scuamos (21%) și non-scuamos (70%); stadiul IIIA (2%); stadiul IIIB (7%); stadiul IV (91%); metastaze cerebrale stabile (15%), iar incidența mutațiilor a fost EGFR (8%) sau ALK (1%). Tratamentul anterior a inclus o schemă bazată pe dublete ale platinei (100%); pacienților li s-au administrat una (69%) sau două sau mai multe (29%) linii de tratament.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului. Tabelul 20 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru întreaga populație (STP $\geq 1\%$) și pentru pacienții cu STP $\geq 50\%$, iar Figura 18 ilustrează curba Kaplan-Meier corespunzătoare SG (STP $\geq 1\%$), pe baza unei analize finale cu durata mediană a perioadei de monitorizare de 42,6 luni.

Tabelul 20: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 2 mg/kg GC sau 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu NSCLC tratați anterior, incluși în studiul KEYNOTE-010

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni	Docetaxel 75 mg/m ² la interval de 3 săptămâni
STP ≥ 1%			
Număr de pacienți	344	346	343
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,77 (0,66 - 0,91)	0,61 (0,52 - 0,73)	---
Valoarea p [†]	0,00128	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	10,4 (9,5 - 11,9)	13,2 (11,2 - 16,7)	8,4 (7,6 - 9,5)
SFP[‡]			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,88 (0,75 - 1,04)	0,75 (0,63 - 0,89)	---
Valoarea p [†]	0,065	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	3,9 (3,1 - 4,1)	4,0 (2,7 - 4,5)	4,1 (3,8 - 4,5)
Rata răspunsului obiectiv[‡]			
RRO % (ÎI 95%)	20% (16 - 25)	21% (17 - 26)	9% (6 - 13)
Răspuns complet	2%	3%	0%
Răspuns parțial	18%	18%	9%
Durata răspunsului^{‡,§}			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,8 - 46,2+)	37,8 (2,0+ - 49,3+)	7,1 (1,4+ - 16,8)
% răspuns persistent [¶]	42%	43%	6%
STP ≥ 50%			
Număr de pacienți	139	151	152
SG			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,56 (0,43 - 0,74)	0,50 (0,38 - 0,65)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	15,8 (10,8 - 22,5)	18,7 (12,1 - 25,3)	8,2 (6,4 - 9,8)
SFP[‡]			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,59 (0,45 - 0,77)	0,53 (0,41 - 0,70)	---
Valoarea p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	5,3 (4,1 - 7,9)	5,2 (4,1 - 8,1)	4,2 (3,8 - 4,7)
Rata răspunsului obiectiv[‡]			
RRO % (ÎI 95%)	32% (24 - 40)	32% (25 - 41)	9% (5 - 14)
Răspuns complet	4%	4%	0%
Răspuns parțial	27%	28%	9%

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni	Docetaxel 75 mg/m ² la interval de 3 săptămâni
Durata răspunsului^{†,§}			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,8 - 44,0+)	37,5 (2,0+ - 49,3+)	8,1 (2,6 - 16,8)
% răspuns persistent [¶]	55%	47%	8%

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu docetaxel) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

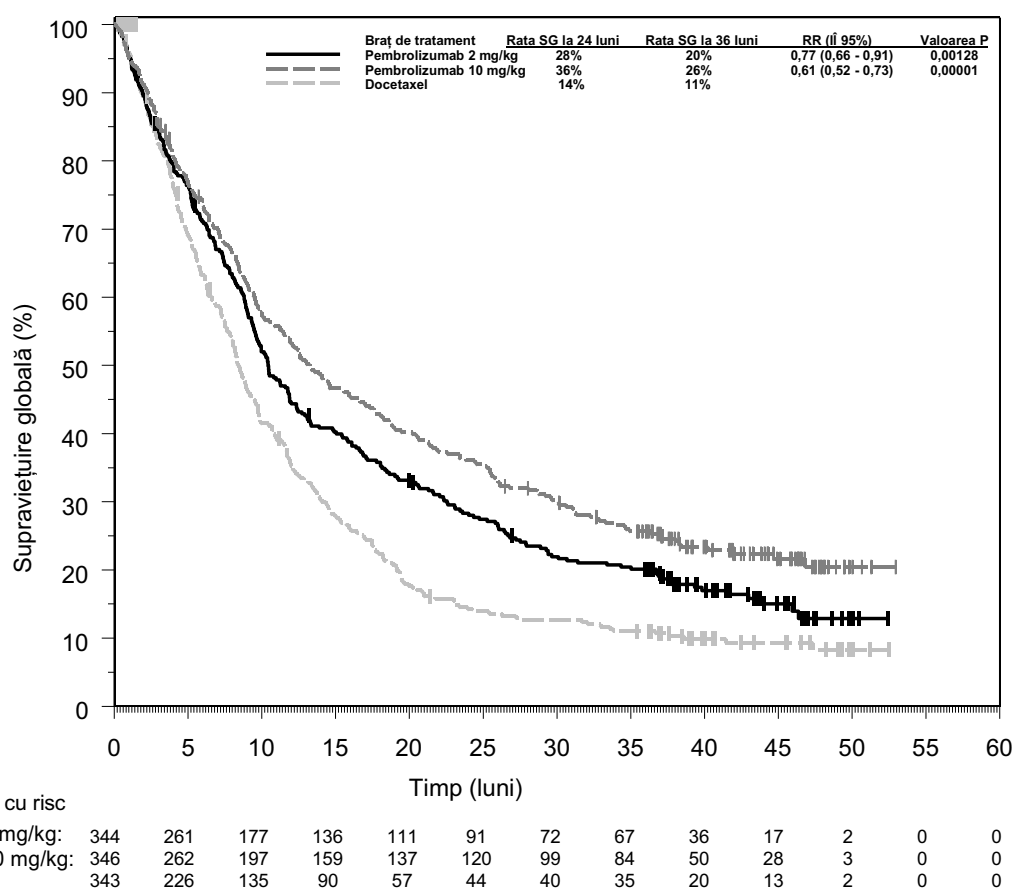
† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

§ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

¶ Răspunsul persistent include toți respondenții care la momentul analizei erau în viață, fără progresia bolii, nu au inițiat tratamente antineoplazice noi și nu s-a determinat că au fost pierduți din urmărire

Figura 18: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale în funcție de brațul de tratament în studiul KEYNOTE-010 (pacienți care au prezentat expresie PD-L1 cu un STP ≥ 1%, populația cu intenție de tratament)



Rezultatele de eficacitate au fost similare pentru brațele de tratament cu pembrolizumab 2 mg/kg GC și 10 mg/kg GC. Rezultatele de eficacitate privind SG au fost consecvente, indiferent de durata perioadei de timp de la prelevarea specimenului de țesut tumoral (recent comparativ cu anterior), pe baza unei comparații între grupuri.

În cadrul analizelor de subgrup, a fost observat un beneficiu redus al pembrolizumab, comparativ cu docetaxel, în ceea ce privește supraviețuirea la pacienții care nu au fost niciodată fumători sau la pacienții cu tumori prezentând mutații de activare a EGFR cărora li s-a administrat cel puțin chimioterapie care conține săruri de platină și un inhibitor de tirozin kinază; cu toate acestea, din cauza numărului mic de pacienți, nu se poate ajunge la concluzii definitive pe baza acestor date.

Eficacitatea și siguranța pembrolizumab la pacienții cu tumori care nu exprimă PD-L1 nu au fost stabilite.

Mezoteliom pleural malign

KEYNOTE-483: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienți cu mezoteliom pleural malign (MPM) nerezecabil, avansat sau metastazat, netratat

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină a fost investigată în KEYNOTE-483, un studiu multicentric, randomizat, deschis, controlat activ. Criteriile cheie de eligibilitate au fost MPM nerezecabil avansat sau metastazat, fără niciun tratament sistemic anterior pentru afecțiunea avansată/metastazată. Pacienții au fost incluși indiferent de expresia tumorală a PD-L1. Pacienții cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 3 ani anteriori tratamentului sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de subtipul histologic (epitelioid, comparativ cu non-epitelioid). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) către unul dintre următoarele brațe de tratament; toate medicamentele de studiu au fost administrate în perfuzie intravenoasă:

- Pembrolizumab 200 mg împreună cu pemetrexed 500 mg/m² și cisplatină 75 mg/m² sau carboplatină ASC 5-6 mg/ml și minut în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 zile timp de până la 6 cicluri, urmate de pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=222). Pembrolizumab a fost administrat înainte de chimioterapie în Ziua 1.
- Pemetrexed 500 mg/m² și cisplatină 75 mg/m² sau carboplatină ASC 5-6 mg/ml și minut în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 zile timp de până la 6 cicluri (n=218).

Tratamentul cu pembrolizumab a continuat până la confirmarea progresiei bolii conform determinării investigatorului, utilizând criteriile RECIST 1.1 modificate pentru mezoteliom (mRECIST), până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 6 săptămâni timp de 18 săptămâni și ulterior la interval de 12 săptămâni.

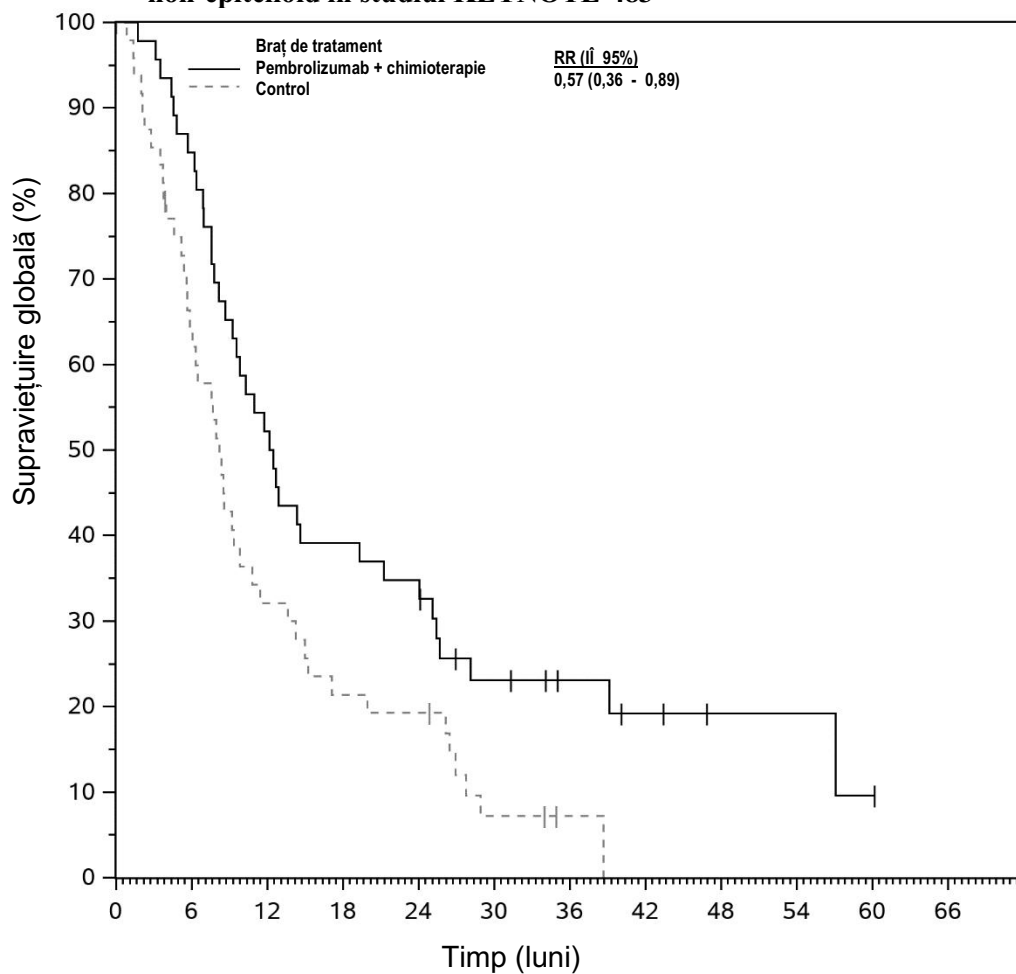
În rândul celor 95 pacienți cu histologie de tip non-epitelioid din KEYNOTE-483, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană de 71 ani (interval: 48-85 ani), cu 76% având vârsta de 65 ani sau peste; 83% bărbați; 85% de rasă caucaziană, 15% de rasă neraportată sau necunoscută; 1% hispanici sau latini, iar 44% și 56% cu un status de performanță ECOG de 0, sau respectiv 1.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SG. Criteriile suplimentare de evaluare a eficacității au fost SFP, RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând mRECIST. În cadrul populației generale, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG [0,79 (Î 95% 0,64 - 0,98; Valoarea p 0,0162)] și SFP [0,80 (Î 95% 0,65 - 0,99; Valoarea p 0,0194)] la analiza finală și a RRO [52% (Î 95% 45 - 59)] comparativ cu [29% (Î 95% 23 - 35) Valoarea p < 0,00001] la analiza intermediară, la pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra numai chimioterapie. Tabelul 21 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității, iar Figurile 19 și 20 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP, pe baza analizei finale, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 9,8 luni (interval: 0,9 până la 60,3 luni), la pacienții cu mezoteliom pleural malign non-epitelioid.

Tabelul 21: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-483 pentru pacienții cu mezoteliom pleural malign non-epitelioid

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni + Pemetrexed + Chimioterapie pe bază de săruri de platină (n=46)	Pemetrexed + Chimioterapie pe bază de săruri de platină (n=49)
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	37 (80%)	44 (90%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,57 (0,36 - 0,89)	
Durata mediană exprimată în luni† (ÎI 95%)	12,3 (8,7 - 21,2)	8,2 (5,8 – 9,8)
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	36 (78%)	38 (78%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,47 (0,29 - 0,77)	
Durata mediană exprimată în luni† (ÎI 95%)	7,1 (4,5 – 9,8)	4,5 (4,0 – 6,4)
Rata răspunsului obiectiv		
RRO % (ÎI 95%)‡	41% (27 - 57)	6% (1 - 17)
Durata răspunsului†		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	11,1 (1,3+ - 38,9+)	4,0 (2,4+ - 5,2)
* Pe baza modelului de regresie Cox utilizând metoda Efron de analiză a evenimentelor legate, cu tratamentul drept covariabilă † Din metoda limită de produs (Kaplan-Meier) pentru datele cenzurate ‡ Pe baza metodei exacte pentru datele binomiale		

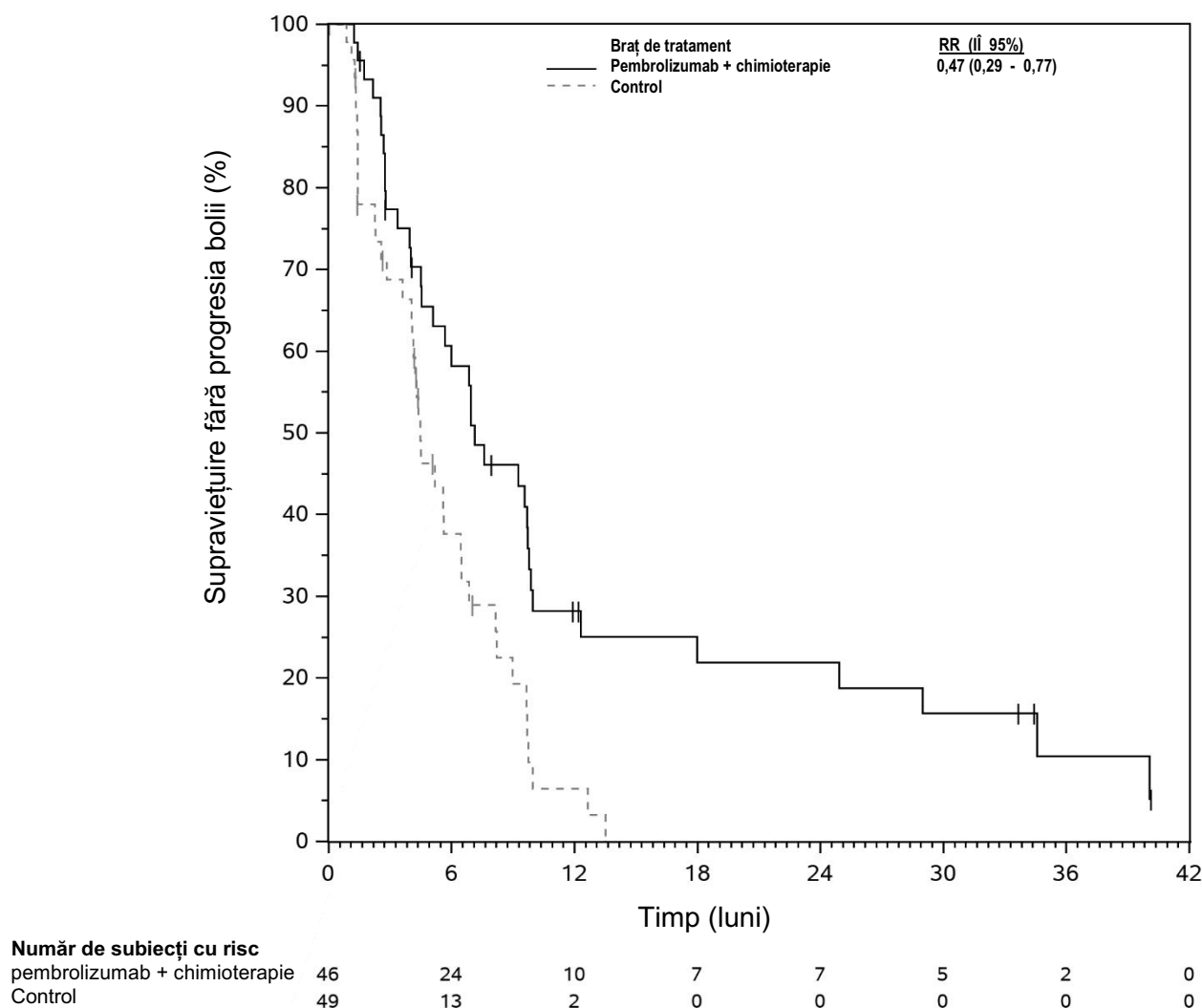
Figura 19: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale la pacienții cu MPM non-epitelioid în studiul KEYNOTE-483



Număr de subiecți cu risc

pembrolizumab + chimioterapie	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Control	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

Figura 20: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii la pacienții cu MPM non-epitelioid în studiul KEYNOTE-483



Limfom Hodgkin clasic

KEYNOTE-204: Studiu controlat efectuat la pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHC) recidivat sau refractar

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-204, un studiu randomizat, deschis, controlat activ, efectuat la 304 pacienți cu LHC recidivat sau refractar. Pacienții cu pneumonită activă, non-infecțioasă, un TCSH alogen efectuat în ultimii 5 ani (sau > 5 ani, dar cu apariția simptomelor de BGcG), boală autoimună activă, o afecțiune medicală care a necesitat tratament imunosupresor sau o infecție activă care a necesitat tratament sistemic nu au fost eligibili pentru studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de TACS efectuat anterior (da comparativ cu nu) și de statusul bolii după tratamentul de primă linie (primar refractar comparativ cu recidivă la mai puțin de 12 luni după finalizare, comparativ cu recidivă la 12 luni sau mai mult după finalizare). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- Pembrolizumab 200 mg administrat intravenos la interval de 3 săptămâni
- Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg GC administrat intravenos la interval de 3 săptămâni.

Pacienților li s-a administrat pembrolizumab 200 mg intravenos la interval de 3 săptămâni până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii, sau pentru un maxim de 35 cicluri. În prezent sunt disponibile date limitate cu privire la durata răspunsului după întreruperea administrării pembrolizumab la ciclul 35. Răspunsul a fost evaluat la interval de 12 săptămâni, prima evaluare după momentul inițial fiind planificată la săptămâna 12.

În rândul celor 304 pacienți din KEYNOTE-204, există o subpopulație formată din 112 pacienți care au prezentat eșec la transplant înainte de înrolare și 137 care au prezentat eșec în urma a 2 sau mai multe tratamente anterioare și nu au fost eligibili pentru TACS la momentul înrolării. Caracteristicile inițiale ale acestor 249 pacienți au fost: vârsta mediană 34 ani (11% cu vârsta de 65 ani sau peste); 56% de sex masculin; 80% de rasă caucaziană și 7% asiatici, iar 58% și 41% cu un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Aproximativ 30% au fost refractari la chimioterapia de primă linie, iar la ~45% s-a efectuat anterior TACS. Scleroza nodulară a fost subtipul histologic al LHC mai reprezentat (~81%), iar boala voluminoasă, simptomele B și afectarea măduvei osoase au fost prezente la aproximativ 21%, 28% și respectiv 4% dintre pacienți.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFP, iar criteriul secundar de evaluare a eficacității a fost RRO, ambele evaluate prin BICR în conformitate cu criteriile Grupului de Lucru Internațional (*International Working Group - IWG*) revizuite în 2007. Criteriul principal suplimentar de evaluare a eficacității, SG, nu a fost evaluat oficial la momentul analizei. La populația ITT, durata mediană a perioadei de monitorizare pentru 151 pacienți tratați cu pembrolizumab a fost de 24,9 luni (interval: 1,8 până la 42,0 luni). Analiza inițială a avut ca rezultat un RR pentru SFP de 0,65 (ÎI 95%: 0,48 - 0,88), cu Valoarea p unilaterală de 0,0027. RRO a fost de 66% pentru pembrolizumab, comparativ cu 54% pentru tratamentul standard, cu o Valoare p de 0,0225. Tabelul 22 prezintă rezultatele de eficacitate la subpopulație. Rezultatele de eficacitate la această subpopulație au fost în concordanță cu cele de la populația ITT. Curba Kaplan-Meier corespunzătoare SFP pentru această subpopulație este ilustrată în Figura 21.

Tabelul 22: Rezultate de eficacitate la pacienții cu LHC care au prezentat eșec la transplant înainte de înrolare sau care au prezentat eșec în urma a 2 sau mai multe tratamente anterioare și nu au fost eligibili pentru TACS în KEYNOTE-204

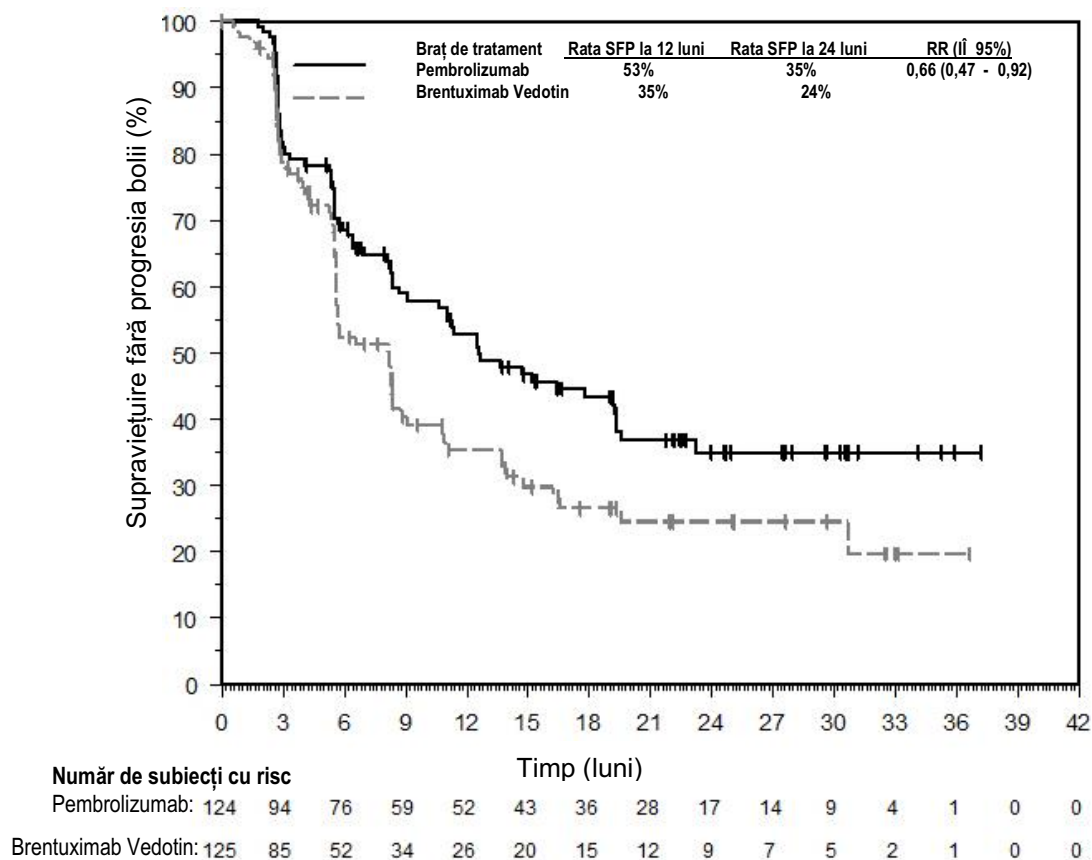
Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni n=125
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	68 (55%)	75 (60%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,66 (0,47 - 0,92)	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	12,6 (8,7 - 19,4)	8,2 (5,6 - 8,8)
Rata răspunsului obiectiv		
RRO‡ % (ÎI 95%)	65% (56,3 - 73,6)	54% (45,3 - 63,3)
Răspuns complet	27%	22%
Răspuns parțial	39%	33%
Boală stabilă	12%	23%
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	20,5 (0,0+ - 33,2+)	11,2 (0,0+ - 33,9+)
Număr (%) de pacienți cu durată ≥ 6 luni	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Număr (%) de pacienți cu durată ≥ 12 luni	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, ca răspuns complet sau parțial

¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 21: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de brațul de tratament la pacienții cu LHC care au prezentat eșec la transplant înainte de înrolare sau care au prezentat eșec în urma a 2 sau mai multe tratamente anterioare și nu au fost eligibili pentru TACS în KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013: Studii deschise efectuate la pacienți cu LHC recidivat sau refractar

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013, două studii multicentrice, deschise, de evaluare a tratamentului la 241 pacienți cu LHC. Aceste studii au inclus pacienți la care au eșuat TACS și tratamentul cu BV, care nu au fost eligibili pentru TACS deoarece nu au reușit să obțină o remisiune completă sau parțială la chimioterapia de salvare, în condițiile eșecului tratamentului cu BV sau care au eșuat la TACS fără să li se fi administrat tratament cu BV. Cinci subiecți din studiu nu au fost eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapia de salvare. Ambele studii au inclus pacienți indiferent de exprimarea PD-L1. Pacienții cu pneumonită activă, non-infecțioasă, un transplant alogen efectuat în ultimii 5 ani (sau > 5 ani, dar cu apariția BGcG), boală autoimună activă sau o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili pentru niciun studiu. Pacienților li s-a administrat pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=210; KEYNOTE-087) sau 10 mg/kg GC la interval de 2 săptămâni (n=31; KEYNOTE-013), până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii.

În rândul pacienților din KEYNOTE-087, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 35 ani (9% cu vârsta de 65 ani sau peste); 54% de sex masculin; 88% de rasă caucaziană; iar 49% și 51% au avut un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Numărul median de linii anterioare de tratament administrate pentru LHC a fost de 4 (interval: 1 până la 12). Un procent de 81% au fost refractari la cel puțin un tratament anterior, incluzând 34% care au fost refractari la tratamentul de primă linie. La un procent de 61% dintre pacienți s-a efectuat TACS, 38% nu au fost eligibili pentru transplant; la 17% nu s-a utilizat anterior brentuximab vedotin; iar 37% dintre pacienți au efectuat anterior radioterapie. Subtipurile afecțiunii au fost 81% cu scleroză nodulară, 11% cu celularitate mixtă, 4% bogat limfocitar și 2% cu depleție limfocitară.

În rândul pacienților din KEYNOTE-013, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 32 ani (7% cu vârsta de 65 ani sau peste); 58% de sex masculin; 94% de rasă caucaziană; iar 45% și 55% au avut un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Numărul median de linii anterioare de tratament administrate pentru LHC a fost de 5 (interval: 2 până la 15). Un procent de 84% au fost refractari la cel puțin un tratament anterior, incluzând 35% care au fost refractari la tratamentul de primă linie. La un procent de 74% dintre pacienți s-a efectuat TACS, 26% nu au fost eligibili pentru transplant; iar 45% dintre pacienți au efectuat anterior radioterapie. Subtipurile afecțiunii au fost 97% cu scleroză nodulară și 3% cu celularitate mixtă.

Criteriile principale de evaluare a eficacității (RRO și RRC) au fost evaluate prin BICR în conformitate cu criteriile IWG din 2007. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost durata răspunsului, SFP și SG. Răspunsul a fost evaluat în KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013 la interval de 12 și respectiv 8 săptămâni, prima evaluare după momentul inițial fiind planificată la săptămâna 12. Principalele rezultate de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23: Rezultate de eficacitate în studiile KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg GC la interval de 2 săptămâni n=31
Rata răspunsului obiectiv‡		
RRO % (Î 95%)	71% (64,8 - 77,4)	58% (39,1 – 75,5)
Remisiune completă	28%	19%
Remisiune parțială	44%	39%
Durata răspunsului‡		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	16,6 (0,0+ - 62,1+) [§]	Nu a fost atinsă (0,0+ - 45,6+) [¶]
% cu durată ≥ 12 luni	59% [#]	70% ^p
% cu durată ≥ 24 luni	45% ^β	---
% cu durată ≥ 60 luni	25% ^α	---
Timpul până la răspuns		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	2,8 (2,1 – 16,5) [§]	2,8 (2,4 – 8,6) [¶]
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	59 (28%)	6 (19%)
Rata SG la 12 luni	96%	87%
Rata SG la 24 luni	91%	87%
Rata SG la 60 luni	71%	---

* Durată mediană a perioadei de monitorizare de 62,9 luni

† Durată mediană a perioadei de monitorizare de 52,8 luni

‡ Evaluat prin BICR în conformitate cu criteriile IWG din 2007, pe baza examinărilor prin tomografie computerizată cu emisie de pozitroni (TC PET)

§ Pe baza pacienților (n=150) cu răspuns la evaluarea independentă

¶ Pe baza pacienților (n=18) cu răspuns la evaluarea independentă

Pe baza estimării Kaplan-Meier; include 62 pacienți cu răspunsuri timp de 12 luni sau mai mult

p Pe baza estimării Kaplan-Meier; include 7 pacienți cu răspunsuri timp de 12 luni sau mai mult

β Pe baza estimării Kaplan-Meier; include 37 pacienți cu răspunsuri timp de 24 luni sau mai mult

α Pe baza estimării Kaplan-Meier; include 4 pacienți cu răspunsuri timp de 60 luni sau mai mult

Eficacitatea la pacienții vârstnici

Per ansamblu, 46 pacienți cu LHC cu vârsta ≥ 65 ani au fost tratați cu pembrolizumab în cadrul studiilor KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 și KEYNOTE-204. Datele provenite de la acești pacienți sunt prea limitate pentru a formula orice concluzie privind eficacitatea la această categorie de pacienți.

Carcinom urotelial

KEYNOTE-A39: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere cu enfortumab vedotin pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu enfortumab vedotin a fost investigată în KEYNOTE-A39, un studiu deschis, multicentric, randomizat, controlat activ, care a inclus 886 pacienți cu carcinom urotelial nerezecabil sau metastatic. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare, metastaze active la nivelul SNC, prezența neuropatiei senzoriale sau motorii de grad ≥ 2 sau diabet zaharat necontrolat, definit prin valori ale hemoglobinei A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ sau valori ale HbA1c $\geq 7\%$ cu simptome asociate diabetului zaharat, pneumonită sau alte forme de boală pulmonară interstițială. Pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă sau pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă după cistectomie au fost incluși în studiu dacă recurența a fost la > 12 luni de la finalizarea tratamentului. Pacienții au fost considerați ca nefiind eligibili pentru administrarea de cisplatină dacă au prezentat cel puțin unul dintre următoarele criterii: rată a filtrării glomerulare 30-59 ml/minut, status de performanță ECOG ≥ 2 , pierdere a auzului de grad ≥ 2 sau insuficiență cardiacă clasa III NYHA. Pacienților randomizați în brațul de tratament cu gemcitabină și chimioterapie pe bază de săruri de platină li s-a permis administrarea imunoterapiei de întreținere. Randomizarea a fost stratificată în funcție de eligibilitatea la administrarea de cisplatină (eligibil sau nefiind eligibil), expresia PD-L1 (CPS ≥ 10 sau CPS < 10 utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™) și metastazele hepatice (prezente sau absente). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) către unul dintre următoarele brațe de tratament; toate medicamentele de studiu au fost administrate în perfuzie intravenoasă;

- Pembrolizumab 200 mg pe durata a 30 minute în Ziua 1 și enfortumab vedotin 1,25 mg/kg în Zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile.
- Gemcitabină 1 000 mg/m² în Zilele 1 și 8 și cisplatină 70 mg/m² sau carboplatină (ASC 4,5 sau 5 mg/ml și minut, în conformitate cu ghidurile locale) în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 zile, conform alegerii investigatorului.

Tratamentul cu pembrolizumab și enfortumab vedotin a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST v1.1, până la apariția toxicității inacceptabile, sau pentru pembrolizumab o perioadă de maxim 35 cicluri (până la aproximativ 2 ani). Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni timp de 18 luni și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul celor 886 pacienți cu carcinom urotelial, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 69 ani; 77% bărbați; și 67% de rasă caucaziană. Un procent de 95% au avut boală în stadiul M1 și 5% au avut boală în stadiul M0. Un procent de 73% au avut o tumoră primară localizată în tractul inferior și 27% în tractul superior. Un procent de 54% au fost eligibili pentru administrarea de cisplatină, 58% au avut CPS PD-L1 ≥ 10 și 72% au avut metastaze viscerale, incluzând 22% cu metastaze hepatice. Un procent de 20% au avut funcție renală normală, iar 37%, 41% și 2% au fost caracterizați prin insuficiență renală ușoară, moderată sau, respectiv, severă. Un procent de 97% au avut status de performanță ECOG de 0-1 și 3% au avut status de performanță ECOG de 2. Un procent de 85% au avut histologie de carcinom cu celule de tranziție (TCC, *transitional cell carcinoma*), 2% au avut TCC cu altă histologie și 6% au avut TCC cu diferențiere de tip scuamos. La un procent de 32% dintre pacienții din brațul de tratament cu gemcitabină și chimioterapie pe bază de săruri de platină s-a administrat imunoterapie de întreținere.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1 și SG. Criteriile secundare de evaluare au fost RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1 și intervalul de timp până la progresia durerii (TTPP, *time to pain progression*).

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG, SFP și RRO la pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu enfortumab vedotin, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra gemcitabină și chimioterapie pe bază de săruri de platină.

Durata mediană a perioadei de monitorizare pentru 442 pacienți tratați cu pembrolizumab și enfortumab vedotin a fost de 17,3 luni (interval: 0,3 până la 37,2 luni). Rezultatele cheie de evaluare a eficacității sunt prezentate în Tabelul 24 și Figurile 22 și 23.

Tabelul 24: Rezultate de eficacitate în studiul KEYNOTE-A39

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni în asociere cu Enfortumab vedotin n=442	Gemcitabină + Chimioterapie pe bază de săruri de platină cu sau fără imunoterapie de întreținere n=444
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	133 (30%)	226 (51%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	31,5 (25,4 - NR)	16,1 (13,9 - 18,3)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,47 (0,38 - 0,58)	
Valoarea p [†]	< 0,00001	
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	223 (50%)	307 (69%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	12,5 (10,4 - 16,6)	6,3 (6,2 - 6,5)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,45 (0,38 - 0,54)	
Valoarea p [†]	< 0,00001	
Rata răspunsului obiectiv[‡]		
RRO [§] % (ÎÎ 95%)	68% (63,1 - 72,1)	44% (39,7 - 49,2)
Valoarea p [¶]	< 0,00001	
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (2,0+ - 28,3+)	7,0 (1,5+ - 30,9+)

* Pe baza modelului de regresie stratificat Cox al riscului proporțional

† Valoarea p bilaterală pe baza testului log-rank stratificat

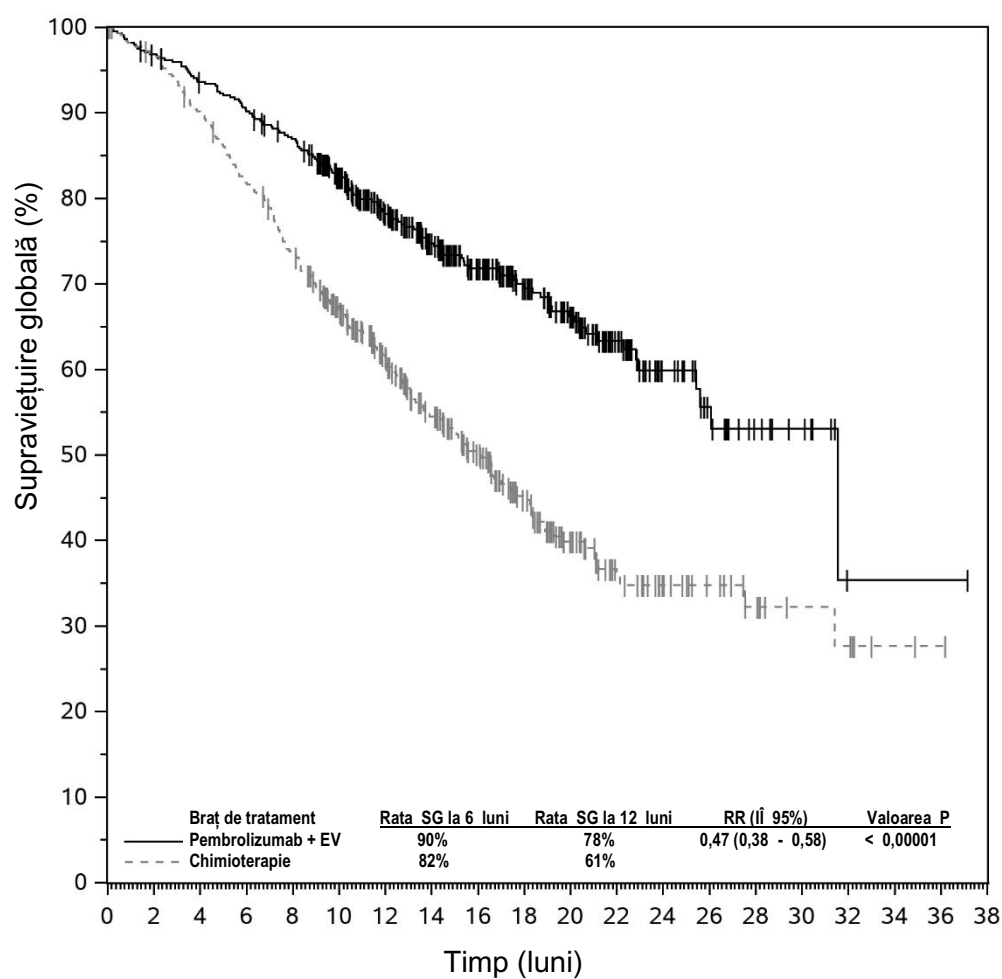
‡ Include doar pacienții cu boală cuantificabilă la momentul inițial

§ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

¶ Valoarea p bilaterală pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de expresia PD-L1, eligibilitatea la administrarea de cisplatină și metastazele hepatice

NR = Nu a fost atinsă

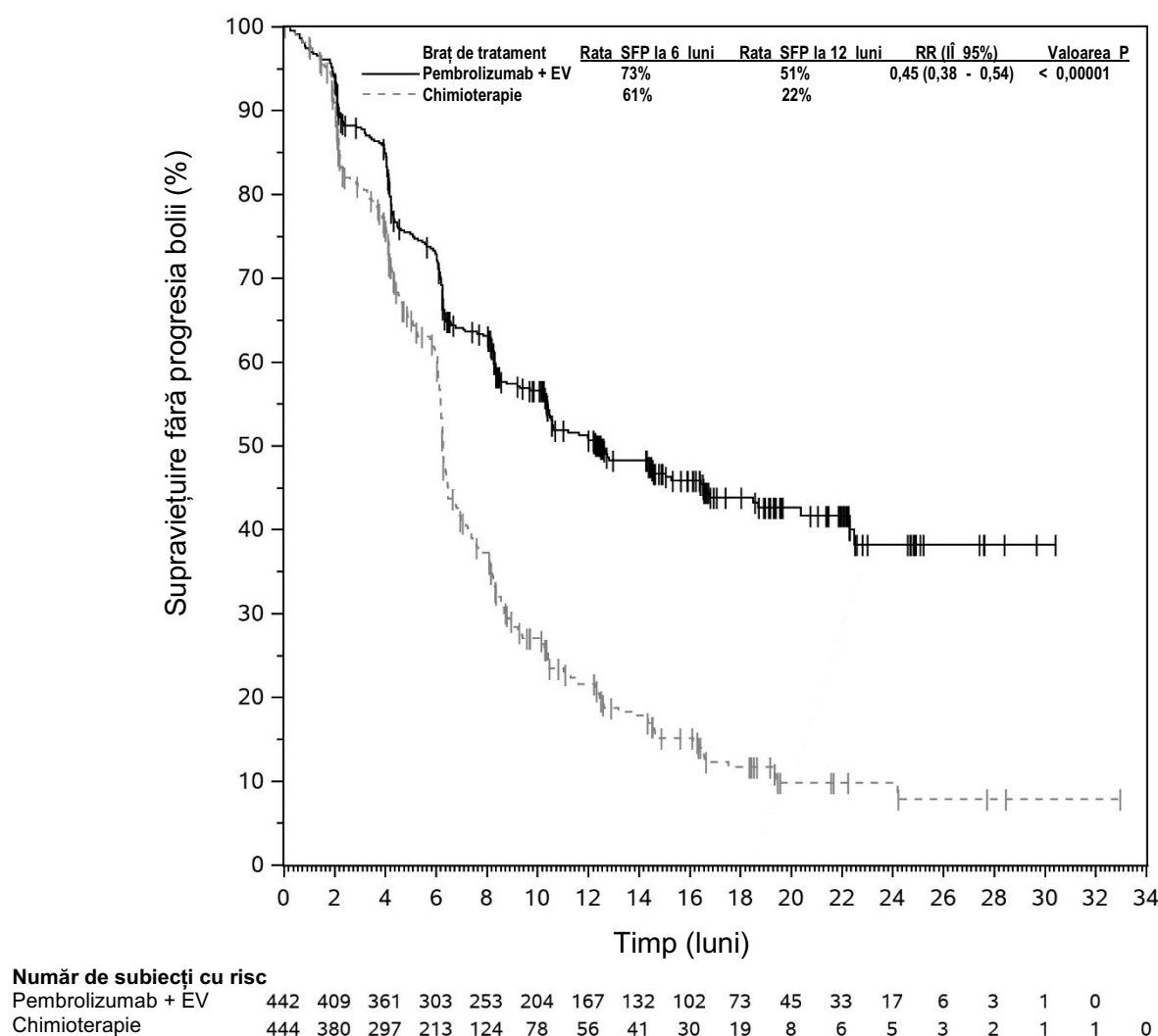
Figura 22: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale în studiul KEYNOTE-A39



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab + EV	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1	0
Chimioterapie	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1	0

Figura 23: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii în studiul KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: Studiu controlat efectuat la pacienți cu carcinom urotelial cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost evaluate în KEYNOTE-045, un studiu multicentric, deschis, randomizat (1:1), controlat, de evaluare a tratamentului în carcinomul urotelial local avansat sau metastatic, la pacienți care au prezentat progresia bolii în timpul sau ulterior chimioterapiei care conține săruri de platină. Pacienților trebuia să li se fi administrat o schemă de tratament de primă linie conținând săruri de platină pentru boală locală avansată/metastatică sau ca tratament neoadjuvant/adjuvant, cu recurență/progresie a bolii în interval de ≤ 12 luni după terminarea tratamentului. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra fie pembrolizumab într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni ($n=270$), fie oricare dintre următoarele scheme de chimioterapie administrate toate intravenos la interval de 3 săptămâni ($n=272$), conform alegerii investigatorului: paclitaxel 175 mg/m² ($n=84$), docetaxel 75 mg/m² ($n=84$) sau vinflunină 320 mg/m² ($n=87$). Pacienții au fost tratați cu pembrolizumab până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. A fost permisă continuarea tratamentului dincolo de progresia bolii în condițiile în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și s-a considerat că a obținut un beneficiu clinic, conform aprecierii investigatorului. Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună, cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare și pacienții cu mai mult de 2 linii anterioare de chimioterapie sistemică pentru carcinomul urotelial metastatic. Trebuia ca pacienții cu un status de performanță ECOG de 2 să prezinte o valoare a hemoglobinei ≥ 10 g/dl, să nu aibă metastaze hepatice și să li se fi administrat ultima doză a ultimei scheme de chimioterapie anterioare la

interval de ≥ 3 luni înainte de înrolare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 9 săptămâni după prima doză, apoi la interval de 6 săptămâni pe parcursul primului an și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul celor 542 pacienți randomizați din KEYNOTE-045, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 66 ani (interval: 26 până la 88), 58% cu vârsta de 65 ani sau peste; 74% bărbați; 72% de rasă caucaziană și 23% asiatici; 56% au avut un status de performanță ECOG de 1 și 1% au avut un status de performanță ECOG de 2; iar 96% au avut boală în stadiul M1 și 4% boală în stadiul M0. Un procent de 87% dintre pacienți au avut metastaze viscerale, incluzând 34% cu metastaze hepatice. Un procent de 86% au avut o tumoră primară localizată în tractul inferior și 14% au avut o tumoră primară localizată în tractul superior. Un procent de 15% dintre pacienți au prezentat progresia bolii ulterior chimioterapiei anterioare neoadjuvante sau adjuvante care conține săruri de platină. La un procent de 21% s-au administrat 2 scheme terapeutice sistemice anterioare pentru statusul metastatic. La un procent de 76% dintre pacienți s-a administrat anterior cisplatină, la 23% s-a administrat anterior carboplatină, iar 1% au fost tratați cu alte scheme terapeutice pe bază de săruri de platină.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1. Criteriile secundare de evaluare au fost RRO (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1) și durata răspunsului. Tabelul 25 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru populația ITT, la analiza finală. Pe baza analizei finale, curba Kaplan-Meier corespunzătoare SG este ilustrată în Figura 24. Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SG și RRO pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab comparativ cu chimioterapia. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între pembrolizumab și chimioterapie cu privire la SFP.

Tabelul 25: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu carcinom urotelial tratați anterior cu chimioterapie, în studiul KEYNOTE-045

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=270	Chimioterapie n=272
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	200 (74%)	219 (81%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,70 (0,57 - 0,85)	
Valoarea p [†]	< 0,001	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	10,1 (8,0 - 12,3)	7,3 (6,1 - 8,1)
SFP[‡]		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	233 (86%)	237 (87%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,96 (0,79 - 1,16)	
Valoarea p [†]	0,313	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	2,1 (2,0 - 2,2)	3,3 (2,4 - 3,6)
Rata răspunsului obiectiv[‡]		
RRO % (ÎI 95%)	21% (16 - 27)	11% (8 - 15)
Valoarea p [§]	< 0,001	
Răspuns complet	9%	3%
Răspuns parțial	12%	8%
Boală stabilă	17%	34%
Durata răspunsului^{‡,¶}		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,6+ - 30,0+)	4,4 (1,4+ - 29,9+)
Număr (% [#]) de pacienți cu durată ≥ 6 luni	46 (84%)	8 (47%)
Număr (% [#]) de pacienți cu durată ≥ 12 luni	35 (68%)	5 (35%)

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Pe baza testului log-rank stratificat

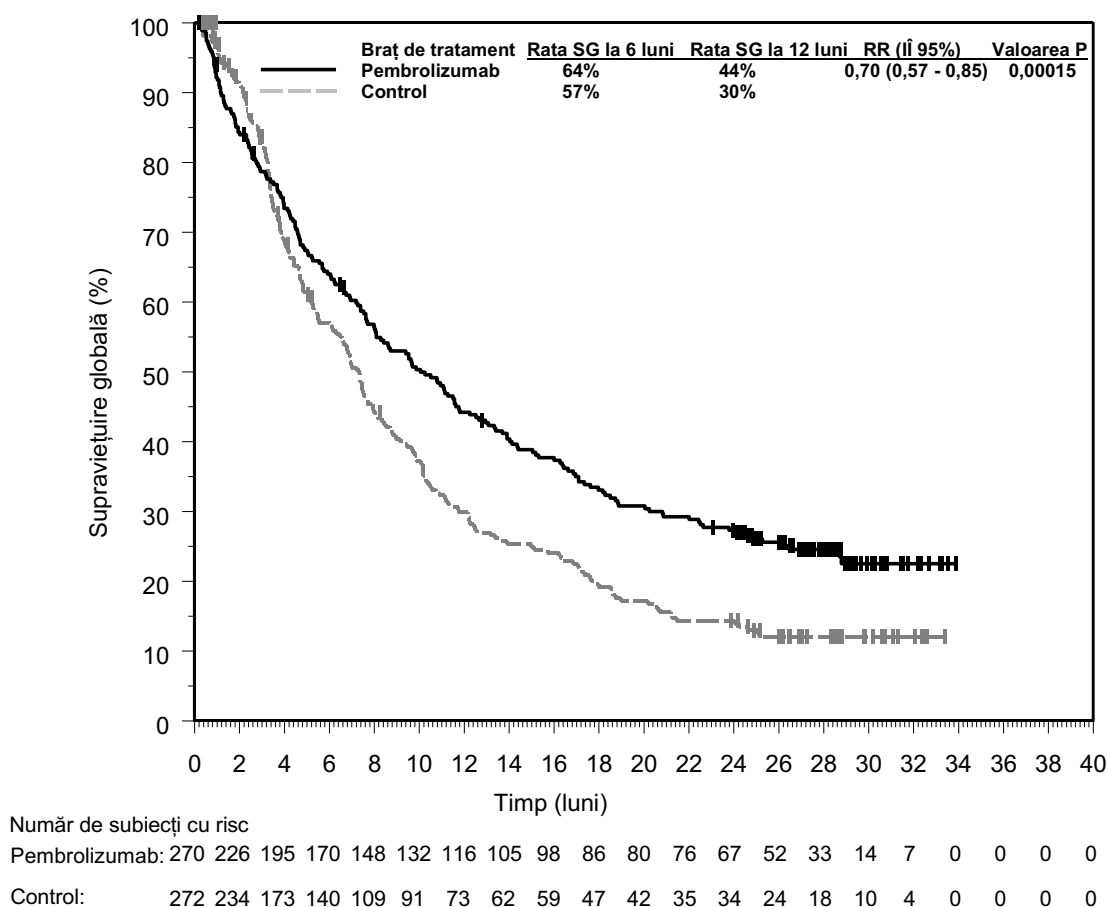
‡ Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

§ Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen

¶ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 24: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-045 (populația cu intenție de tratament)



În cadrul studiului KEYNOTE-045 a fost efectuată o analiză la pacienții care au avut CPS PD-L1 < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) comparativ cu chimioterapia: n=176 (65%)] sau ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) comparativ cu chimioterapia: n=90 (33%)], atât în brațul de tratament cu pembrolizumab, cât și în cel cu chimioterapie (vezi Tabelul 26).

Tabelul 26: SG în funcție de expresia PD-L1

Expresia PD-L1	Pembrolizumab	Chimioterapie	
	SG în funcție de expresia PD-L1 Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul*		Risc relativ† (Î 95%)
CPS <10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59 - 0,95)
CPS ≥10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37 - 0,81)

* Pe baza analizei finale

† Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

Rezultatele raportate de către pacient (PRO - *Patient-reported outcomes*) au fost evaluate utilizând chestionarul EORTC QLQ-C30. Conform EORTC QLQ-C30, a fost observat un timp prelungit până la deteriorarea scorului status al sănătății globale/calitatea vieții (QoL) pentru pacienții tratați cu pembrolizumab comparativ cu chimioterapie selectată de investigator (RR: 0,70; Î 95%: 0,55 – 0,90). Pe durata a 15 săptămâni de monitorizare, pacienții tratați cu pembrolizumab au prezentat un scor status al sănătății globale/QoL stabil, în timp ce cei tratați cu chimioterapie selectată de investigator au avut reduceri ale scorului status al sănătății globale/QoL. Aceste rezultate trebuie interpretate în contextul modelului de studiu deschis și, prin urmare, este necesară precauție.

KEYNOTE-052: Studiu deschis efectuat la pacienți cu carcinom urotelial care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost studiate în KEYNOTE-052, un studiu multicentric, deschis, de evaluare a tratamentului în carcinomul urotelial local avansat sau metastatic, la pacienți care nu au fost eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină. Pacienților li s-a administrat pembrolizumab într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. A fost permisă continuarea tratamentului dincolo de progresia bolii în condițiile în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și s-a considerat că a obținut un beneficiu clinic, conform aprecierii investigatorului. Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 9 săptămâni după prima doză, apoi la interval de 6 săptămâni pe parcursul primului an și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul a 370 pacienți cu carcinom urotelial care nu au fost eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 74 ani (82% cu vârsta de 65 ani sau peste); 77% bărbați; iar 89% de rasă caucaziană și 7% asiatici. Un procent de 88% au avut boală în stadiul M1 și 12% au avut boală în stadiul M0. Un procent de 85% dintre pacienți au avut metastaze viscerale, incluzând 21% cu metastaze hepatice. Motivele lipsei de eligibilitate pentru cisplatină au inclus: valoare a clearance-ului creatininei la momentul inițial < 60 ml/minut (50%), status de performanță ECOG de 2 (32%), status de performanță ECOG de 2 și valoare a clearance-ului creatininei la momentul inițial < 60 ml/minut (9%), și altele (insuficiență cardiacă Clasa III, neuropatie periferică gradul 2 sau mai mare și pierdere a auzului gradul 2 sau mai mare; 9%). La un procent de 90% dintre pacienți nu s-a administrat tratament anterior, iar la 10% s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină. Un procent de 81% au avut o tumoră primară localizată în tractul inferior și 19% dintre pacienți au avut o tumoră primară localizată în tractul superior.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost RRO, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost durata răspunsului, SFP și SG. Tabelul 27 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru populația din studiu la analiza finală, pe baza unei durate mediane a perioadei de monitorizare de 11,4 luni (interval: 0,1 - 41,2 luni) pentru toți pacienții.

Tabelul 27: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu carcinom urotelial care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină, în studiul KEYNOTE-052

Criteriu final de evaluare	n=370
Rata răspunsului obiectiv*	
RRO % (Î 95%)	29% (24 - 34)
Rata de control al bolii†	47%
Răspuns complet	9%
Răspuns parțial	20%
Boală stabilă	18%
Durata răspunsului	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	30,1 (1,4+ - 35,9+)
% cu durată ≥ 6 luni	81%‡
Timpul până la răspuns	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	2,1 (1,3 - 9,0)
SFP*	
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	2,2 (2,1 - 3,4)
Rata SFP la 6 luni	33%
Rata SFP la 12 luni	22%
SG	
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	11,3 (9,7 - 13,1)
Rata SG la 6 luni	67%
Rata SG la 12 luni	47%

* Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

† Pe baza celui mai bun răspuns reprezentat de boală stabilă sau mai bun decât acesta

‡ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 84 pacienți cu răspuns timp de 6 luni sau mai mult

În cadrul studiului KEYNOTE-052 a fost efectuată o analiză la pacienții care au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS < 10 (n=251; 68%) sau ≥ 10 (n=110; 30%), utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (vezi Tabelul 28).

Tabelul 28: RRO și SG în funcție de expresia PD-L1

Criteriu final de evaluare	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Rata răspunsului obiectiv*		
RRO % (Î 95%)	20% (16 - 26)	47% (38 - 57)
SG		
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	10 (8 - 12)	19 (12 - 29)
Rata SG la 12 luni	41%	61%

* BICR utilizând RECIST 1.1

KEYNOTE-361 este un studiu clinic de fază III, randomizat, controlat, deschis, efectuat cu pembrolizumab cu sau fără chimioterapie combinată pe bază de săruri de platină (adică, fie cisplatină, fie carboplatină cu gemcitabină) comparativ cu chimioterapia ca tratament de primă linie, la subiecți cu carcinom urotelial avansat sau metastatic. Rezultatele din KEYNOTE-361 pentru pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie nu au indicat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. (RR 0,78; Î 95%: 0,65 - 0,93; p=0,0033) și SG (RR 0,86; Î 95%: 0,72 - 1,02; p=0,0407) comparativ cu administrarea numai a chimioterapiei. Conform ordinii ierarhice de testare pre-specificată, nu s-au putut efectua teste oficiale privind semnificația statistică a administrării pembrolizumab comparativ cu chimioterapia. Rezultatele cheie

privind eficacitatea administrării pembrolizumab în monoterapie la pacienți pentru care carboplatina, mai degrabă decât cisplatina, a fost selectată de către investigator ca fiind alegerea mai bună a chimioterapiei, au fost în concordanță cu rezultatele din KEYNOTE-052. Rezultatele privind eficacitatea la pacienți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 au fost similare celor din populația generală pentru care carboplatina a fost selectată ca alegere a chimioterapiei. Vezi Tabelul 29 și Figurile 25 și 26.

Tabelul 29: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni sau chimioterapie, la pacienții cu carcinom urotelial netratat anterior, pentru care carboplatina, mai degrabă decât cisplatina, a fost selectată de către investigator ca fiind alegerea mai bună a chimioterapiei, în studiul KEYNOTE-361

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab n=170	Chimioterapie n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Chimioterapie CPS ≥ 10 n=89
Rata răspunsului obiectiv*				
RRO % (Î 95%)	28% (21,1 - 35,0)	42% (34,8 - 49,1)	30% (20,3 - 40,7)	46% (35,4 - 57,0)
Răspuns complet	10%	11%	12%	18%
Răspuns parțial	18%	31%	18%	28%
Durata răspunsului*				
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (3,2+ - 36,1+)	6,3 (1,8+ - 33,8+)	NR (4,2 - 36,1+)	8,3 (2,1+ - 33,8+)
% cu durata ≥ 12 luni†	57%	30%	63%	38%
SFP*				
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	3,2 (2,2 - 5,5)	6,7 (6,2 - 8,1)	3,9 (2,2 - 6,8)	7,9 (6,1 - 9,3)
Rata SFP la 12 luni	25%	24%	26%	31%
SG				
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	14,6 (10,2 - 17,9)	12,3 (10,0 - 15,5)	15,6 (8,6 - 19,7)	13,5 (9,5 - 21,0)
Rata SG la 12 luni	54%	51%	57%	54%

* Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

† Pe baza estimării Kaplan-Meier

NR = Nu a fost atinsă

Figura 25: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-361 (populația cu intenție de tratament, alegerea administrării de carboplatină)

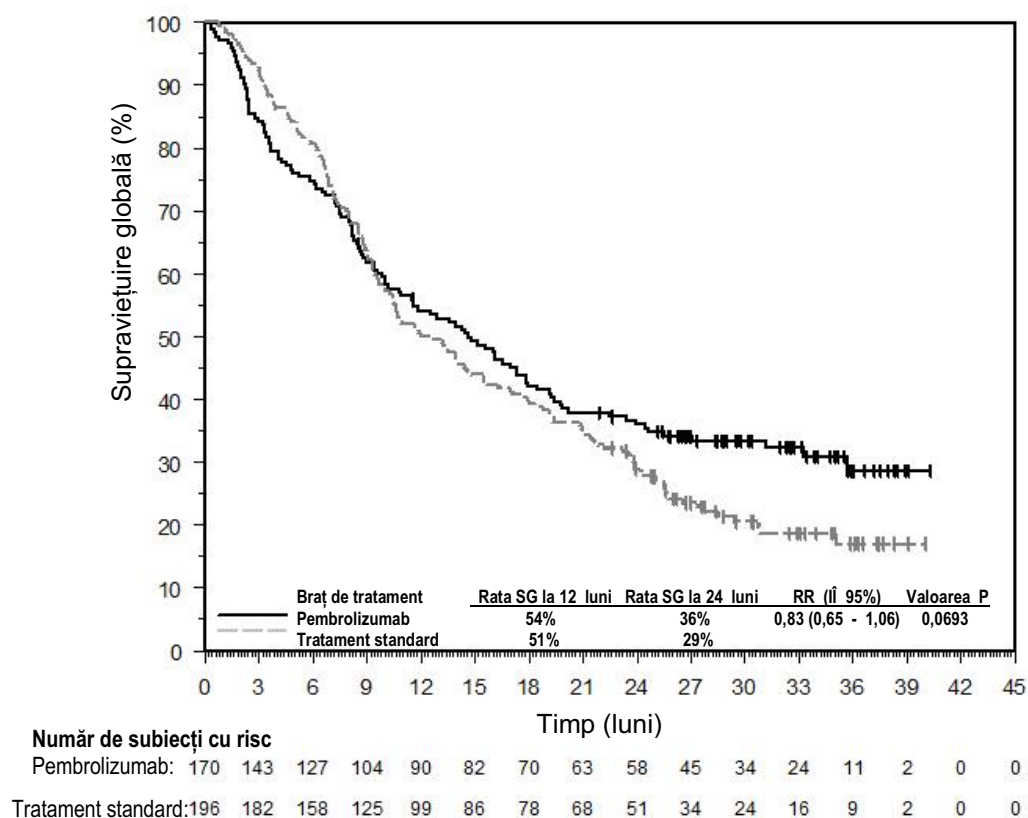
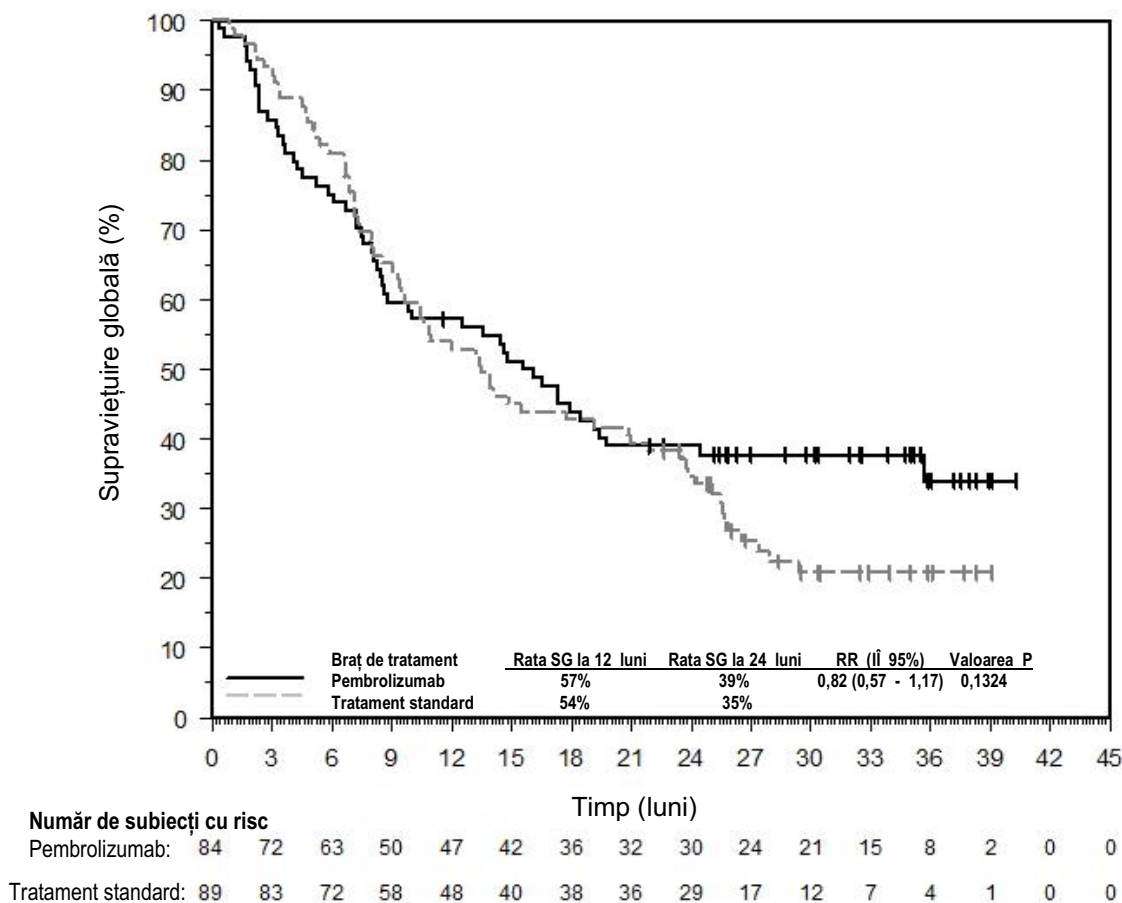


Figura 26: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-361 (pacienți cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10 , populația cu intenție de tratament, alegerea administrării de carboplatină)



Carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului

KEYNOTE-689: Studiu controlat efectuat cu tratament neoadjuvant și adjuvant, la pacienți cu HNSCC local avansat rezecabil

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-689, un studiu randomizat, multicentric, deschis, controlat activ, efectuat la 714 pacienți cu HNSCC local avansat rezecabil (stadiul III-IVA). Pacienții cu boală autoimună activă care a necesitat tratament sistemic în decurs de doi ani anteriori tratamentului sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea primară a tumorii (orofaringe/cavitate bucală, comparativ cu laringe, comparativ cu hipofaringe), stadiul tumoral conform stadializării AJCC ediția a 8-a (III comparativ cu IVA) și statusul PD-L1 (STP $\geq 50\%$ comparativ cu STP $< 50\%$).

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- Brațul de tratament A: Pembrolizumab administrat ca neoadjuvant 200 mg timp de 2 cicluri, înainte de rezecția chirurgicală. În decurs de 6 săptămâni după intervenția chirurgicală, pembrolizumab 200 mg timp de 3 cicluri în asociere fie cu radioterapie + 3 cicluri cu administrarea concomitentă de cisplatină 100 mg/m² la interval de 3 săptămâni pentru pacienții cu caracteristici patologice cu risc ridicat după intervenția chirurgicală, fie numai cu radioterapie pentru pacienții fără caracteristici patologice cu risc ridicat după intervenția chirurgicală. Acesta a fost urmat de pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni timp de până la 12 cicluri.
- Brațul de tratament B: Niciun tratament neoadjuvant înainte de intervenția chirurgicală. În decurs de 6 săptămâni după intervenția chirurgicală, fie radioterapie + 3 cicluri cu administrarea concomitentă de cisplatină 100 mg/m² la interval de 3 săptămâni pentru pacienții cu caracteristici patologice cu risc ridicat după intervenția chirurgicală, fie

numai radioterapie pentru pacienții fără caracteristici patologice cu risc ridicat după intervenția chirurgicală.

Caracteristicile patologice cu risc ridicat sunt definite de confirmarea prezenței marginilor pozitive sau a extensiei extranodale după rezecția chirurgicală.

Tratamentul cu pembrolizumab a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST v1.1, conform evaluării prin BICR, până la finalizarea tratamentului (17 cicluri), progresia bolii care a împiedicat intervenția chirurgicală definitivă, recurența bolii în faza adjuvantă, progresia bolii pentru cei la care nu s-au efectuat intervenții chirurgicale sau s-a efectuat rezecție incompletă și au intrat în faza adjuvantă sau apariția toxicității inacceptabile. Evaluarea statusului tumoral în faza neoadjuvantă a fost efectuată înainte de intervenția chirurgicală, la săptămâna 6. După începerea fazei adjuvante, evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 12 săptămâni după terminarea tratamentului RT ± cisplatină și apoi la interval de 3 luni până la sfârșitul anului 3; ulterior, la interval de 6 luni până la sfârșitul anului 5. În brațul A, la 89% dintre pacienți s-au efectuat intervenții chirurgicale, comparativ cu 88% în brațul B. În brațul A, la 29% dintre pacienți s-a administrat cisplatină împreună cu efectuarea de radioterapie și la 46% s-a efectuat numai radioterapie. În brațul B, la 40% dintre pacienți s-a administrat cisplatină împreună cu efectuarea de radioterapie și la 39% s-a efectuat numai radioterapie.

În rândul celor 714 pacienți din KEYNOTE-689, 682 (96%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Caracteristicile inițiale ale acestor 682 pacienți au fost: vârsta mediană de 60 ani (interval: 22 până la 87), 33% cu vârsta de 65 ani sau peste; 79% bărbați; 78% de rasă caucaziană, 13% asiatici și 2,5% de rasă neagră; 43% au avut status de performanță ECOG de 1 și 79% au fost foști/actuali fumători. Un procent de 4% dintre tumorile pacienților au fost HPV-pozitive, iar 26% au avut boală în stadiul III, 74% au avut boală în stadiul IVA.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFE, pe baza evaluării prin BICR, definită ca intervalul de timp de la randomizare până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente: progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, recurența sau progresia bolii locală sau la distanță, sau decesul din orice cauză. O afecțiune malignă primară secundară nu a fost considerată un eveniment. Criteriile suplimentare de evaluare a eficacității au fost R_{PM} evaluat prin BIPR, SG și R_{Cp} evaluat prin BIPR.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFE (RR 0,73; Î 95%: 0,58 - 0,92; Valoarea p 0,00411) la pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu radioterapie cu sau fără administrarea concomitentă de cisplatină, comparativ cu cei randomizați pentru a li se efectua radioterapie cu sau fără administrarea concomitentă de cisplatină, la prima analiză intermediară pre-specificată în populația generală. SG nu a fost testată oficial la analiza intermediară. Tabelul 30 prezintă rezultatele cheie de evaluare a eficacității pentru subgrupul pre-specificat de pacienți ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 27,0 luni (interval: 0,5 până la 66,5 luni). Figurile 27 și 28 ilustrează Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SFE și SG.

Tabelul 30: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-689 pentru pacienții cu expresia PD-L1 (CPS ≥ 1)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni împreună cu RT cu sau fără cisplatină n=347	RT cu sau fără cisplatină n=335
SFE		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	128 (37%)	156 (47%)
Durata mediană exprimată în luni* (Î 95%)	59,7 (37,9 - NR)	29,6 (19,5 - 41,9)
Risc relativ† (Î 95%)	0,70 (0,55 - 0,89)	
Valoarea p‡	0,00140	
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	106 (31%)	128 (38%)
Durata mediană exprimată în luni* (Î 95%)	NR (NR - NR)	61,8 (49,2 - NR)
Risc relativ† (Î 95%)	0.72 (0.56 - 0.94)	

* Din metoda limită de produs (Kaplan-Meier) pentru datele cenzurate

† Pe baza modelului de regresie Cox utilizând metoda Efron de analiză a evenimentelor legate, cu tratamentul drept covariabilă, stratificat în funcție de localizarea primară a tumorii și stadiul tumoral

‡ Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat în funcție de localizarea primară a tumorii și stadiul tumoral: comparativ cu o limită a valorii p unilaterale de 0,0124

NR = Nu a fost atinsă

Figura 27: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără evenimente, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-689 pentru pacienții cu expresia PD-L1 (CPS ≥ 1)

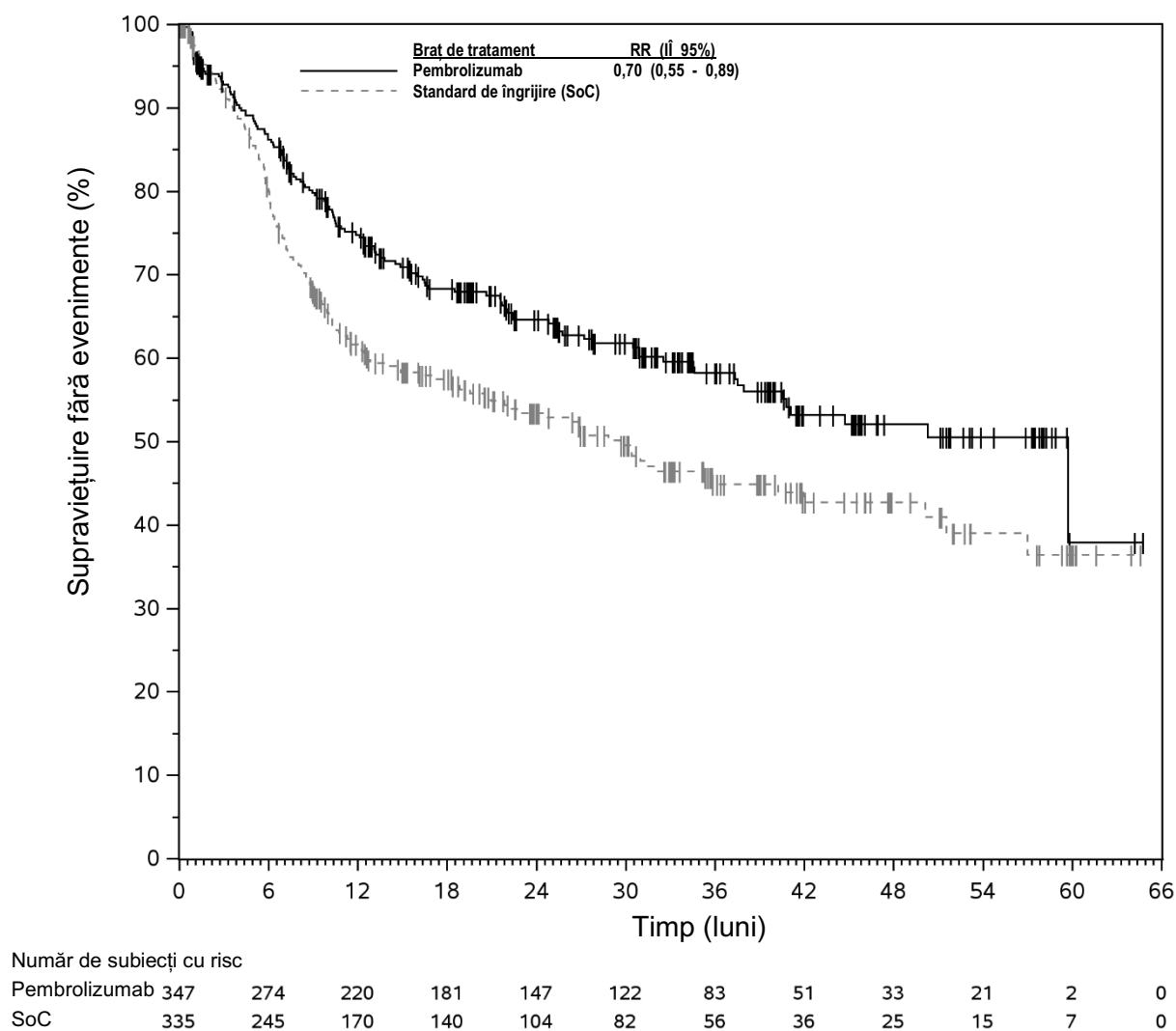
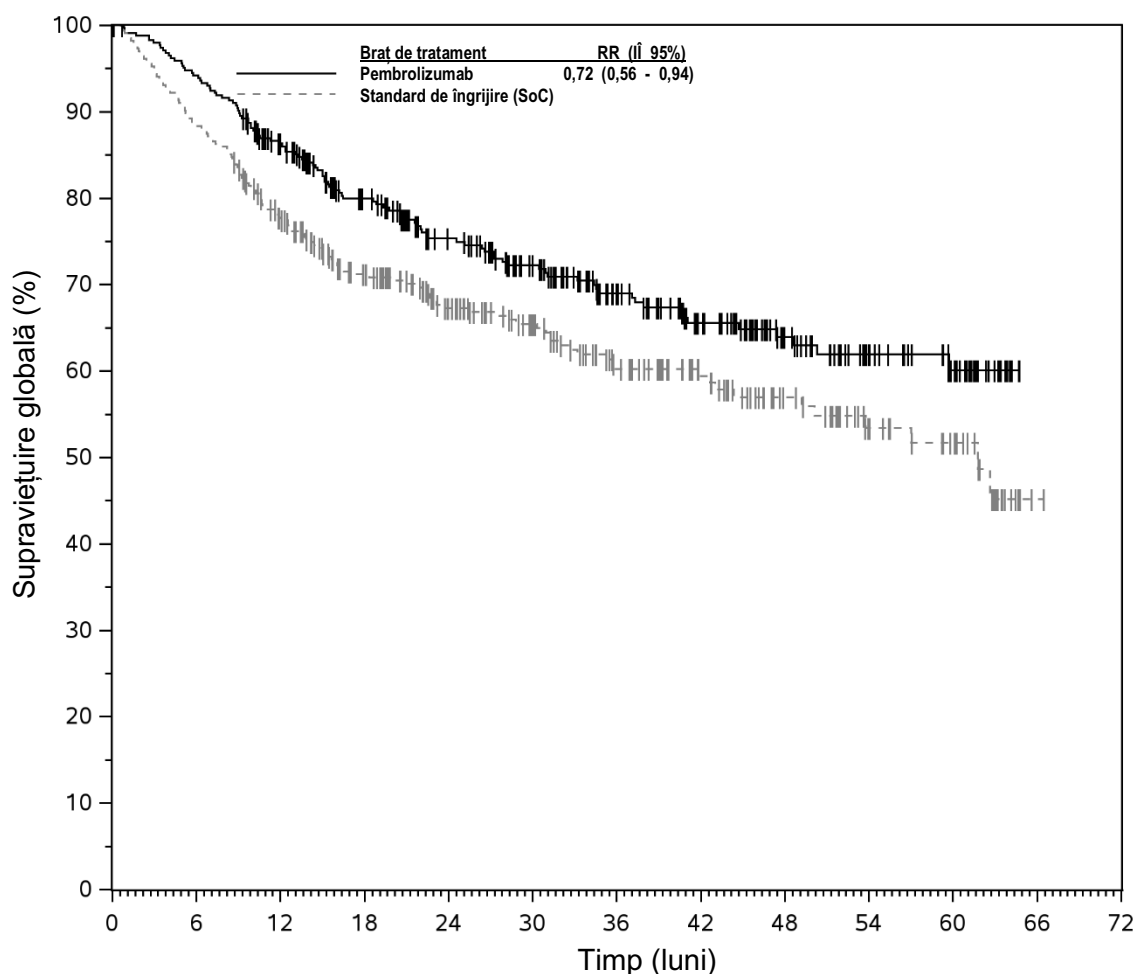


Figura 28: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-689 pentru pacienții cu expresia PD-L1 (CPS ≥ 1)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab	347	325	283	237	201	170	132	100	68	45	29	0	0
SoC	335	296	247	203	161	135	103	76	55	36	26	1	0

KEYNOTE-048: Studiu controlat efectuat cu monoterapie și tratament asociat la pacienți cu HNSCC netratați anterior, cu status recurent sau metastatic

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-048, un studiu multicentric, randomizat, deschis, controlat activ, efectuat la pacienți cu HNSCC la nivelul cavității bucale, faringelui sau laringelui, metastatic sau recurent, confirmat histologic, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boală recurentă sau metastatică și care prin tratamentele locale au fost considerați incurabili. Pacienții cu carcinom rinofaringian, boală autoimună activă care a necesitat tratament sistemic în decurs de doi ani anteriori tratamentului sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili pentru studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia tumorală PD-L1 ($STP \geq 50\%$ sau $< 50\%$), statusul HPV (pozitiv sau negativ) și statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1). Pacienții au fost randomizați în raport 1:1:1 într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni
- Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni, carboplatină ASC 5 mg/ml și minut la interval de 3 săptămâni sau cisplatină 100 mg/m² la interval de 3 săptămâni și 5-FU 1 000 mg/m² și zi administrat continuu timp de 4 zile la interval de 3 săptămâni (maxim 6 cicluri de săruri de platină și 5-FU)
- Cetuximab 400 mg/m² sub forma unei doze unice de încărcare și apoi 250 mg/m² o dată pe săptămână, carboplatină ASC 5 mg/ml și minut la interval de 3 săptămâni sau cisplatină 100 mg/m² la interval de 3 săptămâni și 5-FU 1 000 mg/m² și zi administrat continuu timp de 4 zile la interval de 3 săptămâni (maxim 6 cicluri de săruri de platină și 5-FU)

Tratamentul cu pembrolizumab a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST 1.1, conform determinării investigatorului, până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, administrarea pembrolizumab a fost permisă după confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la săptămâna 9, apoi la interval de 6 săptămâni pe parcursul primului an și ulterior la interval de 9 săptămâni până la 24 luni.

În rândul celor 882 pacienți din KEYNOTE-048, 754 (85%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 , utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Caracteristicile inițiale ale acestor 754 pacienți au inclus: vârsta mediană 61 ani (interval: 20 până la 94); 36% cu vârsta de 65 ani sau peste; 82% bărbați; 74% de rasă caucaziană și 19% asiatici; statusul de performanță ECOG de 1 la 61%; și 77% foști/actuali fumători. Caracteristicile bolii au fost: 21% status HPV pozitiv și 95% au avut boală în stadiul IV (21% stadiul IVa, 6% stadiul IVb și 69% stadiul IVc).

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru toți pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu tratamentul standard (RR 0,72; ÎI 95% 0,60 - 0,87) și la pacienții ale căror tumori au exprimat CPS PD-L1 ≥ 1 randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în monoterapie comparativ cu tratamentul standard. Tabelele 31 și 32 prezintă rezultatele cheie de evaluare a eficacității pentru pembrolizumab la pacienți ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 în KEYNOTE-048, la analiza finală efectuată la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 13 luni în cazul administrării pembrolizumab în asociere cu chimioterapie și la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 11,5 luni în cazul administrării pembrolizumab în monoterapie. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG pe baza analizelor finale sunt ilustrate în Figurile 29 și 30.

Tabelul 31: Rezultatele de eficacitate pentru administrarea pembrolizumab împreună cu chimioterapie în KEYNOTE-048, în cazul expresiei PD-L1 (CPS ≥ 1)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab + Chimioterapie pe bază de săruri de platină + 5-FU n=242	Tratament standard* n=235
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	177 (73%)	213 (91%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	13,6 (10,7 - 15,5)	10,4 (9,1 - 11,7)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,65 (0,53 - 0,80)	
Valoarea p‡	0,00002	
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	212 (88%)	221 (94%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	5,1 (4,7 - 6,2)	5,0 (4,8 - 6,0)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,84 (0,69 - 1,02)	
Valoarea p‡	0,03697	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO§ % (ÎÎ 95%)	36% (30,3 - 42,8)	36% (29,6 - 42,2)
Răspuns complet	7%	3%
Răspuns parțial	30%	33%
Valoarea p¶	0,4586	
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	6,7 (1,6+ - 39,0+)	4,3 (1,2+ - 31,5+)
% cu durata ≥ 6 luni	54%	34%

* Cetuximab, săruri de platină și 5-FU

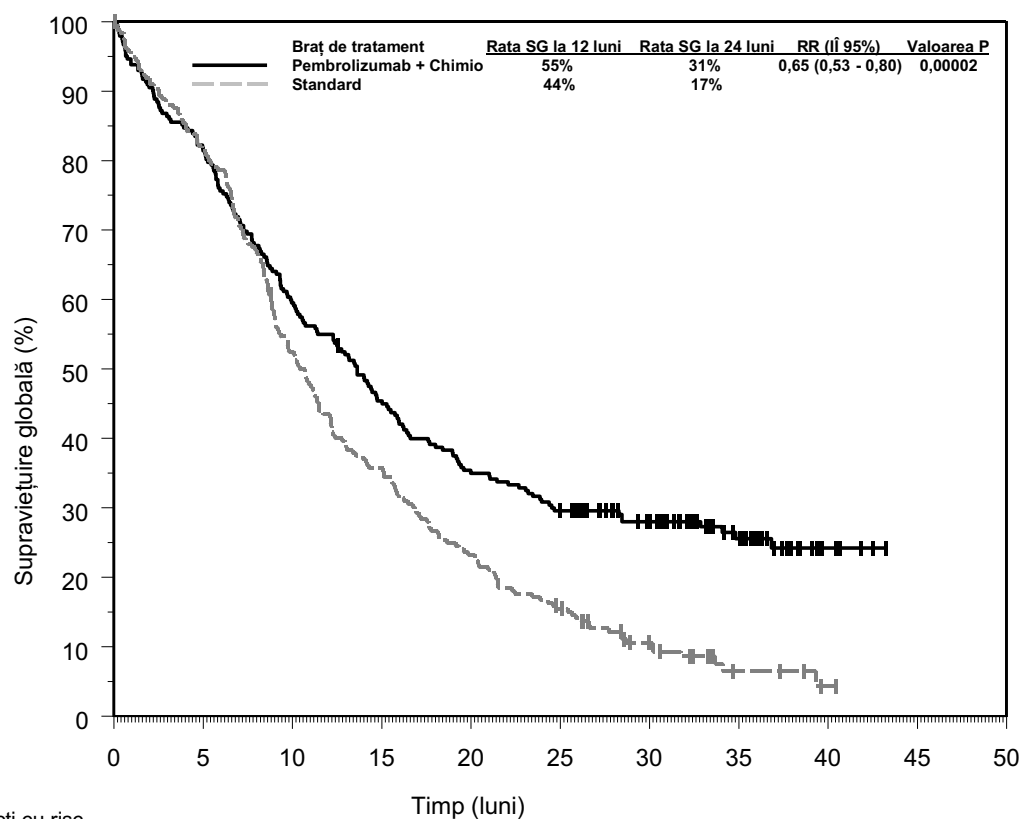
† Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

‡ Pe baza testului log-rank stratificat

§ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

¶ Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de statusul ECOG (0 comparativ cu 1), statusul HPV (pozitiv comparativ cu negativ) și statusul PD-L1 (puternic pozitiv comparativ cu nefiind puternic pozitiv)

Figura 29: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale pentru administrarea pembrolizumab împreună cu chimioterapie în KEYNOTE-048, în cazul expresiei PD-L1 (CPS ≥ 1)



Număr de subiecți cu risc	Timp (luni)									
Pembrolizumab + Chimio: 242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Standard: 235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Tabelul 32: Rezultatele de eficacitate pentru administrarea pembrolizumab în monoterapie în KEYNOTE-048, în cazul expresiei PD-L1 (CPS ≥ 1)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab n=257	Tratament standard* n=255
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	197 (77%)	229 (90%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	12,3 (10,8 - 14,3)	10,3 (9,0 - 11,5)
Risc relativ [†] (ÎÎ 95%)	0,74 (0,61 - 0,90)	
Valoarea p [‡]	0,00133	
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	228 (89%)	237 (93%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	3,2 (2,2 - 3,4)	5,0 (4,8 - 6,0)
Risc relativ [†] (ÎÎ 95%)	1,13 (0,94 - 1,36)	
Valoarea p [‡]	0,89580	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO [§] % (ÎÎ 95%)	19,1% (14,5 - 24,4)	35% (29,1 - 41,1)
Răspuns complet	5%	3%
Răspuns parțial	14%	32%
Valoarea p [¶]	1,0000	
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	23,4 (1,5+ - 43,0+)	4,5 (1,2+ - 38,7+)
% cu durata ≥ 6 luni	81%	36%

* Cetuximab, săruri de platină și 5-FU

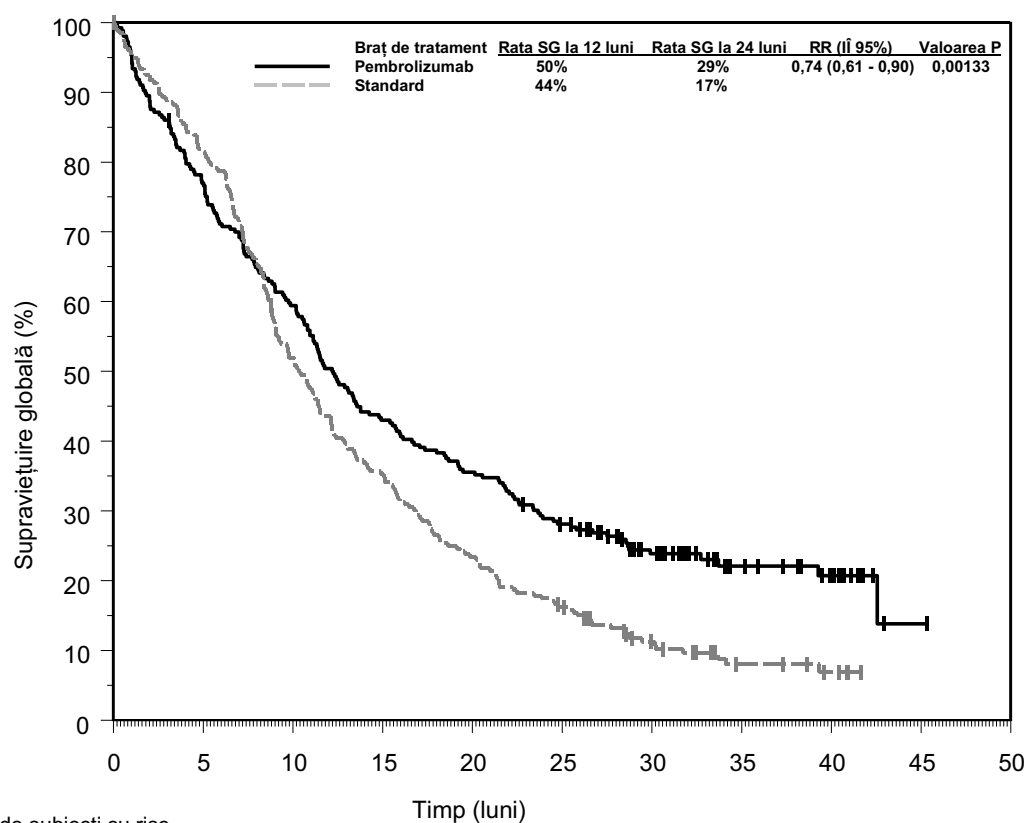
† Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

‡ Pe baza testului log-rank stratificat

§ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

¶ Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de statusul ECOG (0 comparativ cu 1), statusul HPV (pozitiv comparativ cu negativ) și statusul PD-L1 (puternic pozitiv comparativ cu nefiind puternic pozitiv)

Figura 30: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale pentru administrarea pembrolizumab în monoterapie în KEYNOTE-048, în cazul expresiei PD-L1 (CPS ≥ 1)



Număr de subiecți cu risc		Timp (luni)									
Pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Standard:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

În cadrul studiului KEYNOTE-048 a fost efectuată o analiză la pacienții ale căror tumori au exprimat CPS PD-L1 ≥ 20 [pembrolizumab împreună cu chimioterapie: n=126 (49%) comparativ cu tratamentul standard: n=110 (43%) și pembrolizumab în monoterapie: n=133 (52%) comparativ cu tratamentul standard: n=122 (48%)] (vezi Tabelul 33).

Tabelul 33: Rezultatele de eficacitate pentru administrarea pembrolizumab împreună cu chimioterapie și administrarea pembrolizumab în monoterapie în funcție de expresia PD-L1 în KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab + Chimioterapie pe bază de săruri de platină + 5-FU n=126	Tratament standard* n=110	Pembrolizumab în monoterapie n=133	Tratament standard* n=122
SG				
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	14,7 (10,3 - 19,3)	11,0 (9,2 - 13,0)	14,8 (11,5 - 20,6)	10,7 (8,8 - 12,8)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,60 (0,45 - 0,82)		0,58 (0,44 - 0,78)	
Valoarea p‡	0,00044		0,00010	
Rata SG la 6 luni (ÎÎ 95%)	74,6 (66,0 - 81,3)	80,0 (71,2 - 86,3)	74,4 (66,1 - 81,0)	79,5 (71,2 - 85,7)
Rata SG la 12 luni (ÎÎ 95%)	57,1 (48,0 - 65,2)	46,1 (36,6 - 55,1)	56,4 (47,5 - 64,3)	44,9 (35,9 - 53,4)
Rata SG la 24 luni (ÎÎ 95%)	35,4 (27,2 - 43,8)	19,4 (12,6 - 27,3)	35,3 (27,3 - 43,4)	19,1 (12,7 - 26,6)
SFP				
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	5,8 (4,7 - 7,6)	5,3 (4,9 - 6,3)	3,4 (3,2 - 3,8)	5,3 (4,8 - 6,3)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,76 (0,58 - 1,01)		0,99 (0,76 - 1,29)	
Valoarea p‡	0,02951		0,46791	
Rata SFP la 6 luni (ÎÎ 95%)	49,4 (40,3 - 57,9)	47,2 (37,5 - 56,2)	33,0 (25,2 - 41,0)	46,6 (37,5 - 55,2)
Rata SFP la 12 luni (ÎÎ 95%)	23,9 (16,7 - 31,7)	14,0 (8,2 - 21,3)	23,5 (16,6 - 31,1)	15,1 (9,3 - 22,2)
Rata SFP la 24 luni (ÎÎ 95%)	14,6 (8,9 - 21,5)	5,0 (1,9 - 10,5)	16,8 (10,9 - 23,8)	6,1 (2,7 - 11,6)
Rata răspunsului obiectiv				
RRO§ % (ÎÎ 95%)	42,9 (34,1 - 52,0)	38,2 (29,1 - 47,9)	23,3 (16,4 - 31,4)	36,1 (27,6 - 45,3)
Durata răspunsului				
Număr de respondenți	54	42	31	44
Durata mediană exprimată în luni (interval)	7,1 (2,1+ - 39,0+)	4,2 (1,2+ - 31,5+)	22,6 (2,7+ - 43,0+)	4,2 (1,2+ - 31,5+)

* Cetuximab, săruri de platină și 5-FU

† Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

‡ Pe baza testului log-rank stratificat

§ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

În cadrul studiului KEYNOTE-048 a fost efectuată o analiză exploratorie de subgrup la pacienții ale căror tumori au exprimat CPS PD-L1 ≥ 1 până la < 20 [pembrolizumab împreună cu chimioterapie: n=116 (45%) comparativ cu tratamentul standard: n=125 (49%) și pembrolizumab în monoterapie: n=124 (48%) comparativ cu tratamentul standard: n=133 (52%)] (vezi Tabelul 34).

Tabelul 34: Rezultatele de eficacitate pentru administrarea pembrolizumab împreună cu chimioterapie și administrarea pembrolizumab în monoterapie în funcție de expresia PD-L1 în KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 până la < 20)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab + Chimioterapie pe bază de săruri de platină + 5-FU n=116	Tratament standard* n=125	Pembrolizumab în monoterapie n=124	Tratament standard* n=133
SG				
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	12,7 (9,4 - 15,3)	9,9 (8,6 - 11,5)	10,8 (9,0 - 12,6)	10,1 (8,7 - 12,1)
Risc relativ† (Î 95%)	0,71 (0,54 - 0,94)		0,86 (0,66 - 1,12)	
Rata SG la 6 luni (Î 95%)	76,7 (67,9 - 83,4)	77,4 (69,0 - 83,8)	67,6 (58,6 - 75,1)	78,0 (70,0 - 84,2)
Rata SG la 12 luni (Î 95%)	52,6 (43,1 - 61,2)	41,1 (32,4 - 49,6)	44,0 (35,1 - 52,5)	42,4 (33,9 - 50,7)
Rata SG la 24 luni (Î 95%)	25,9 (18,3 - 34,1)	14,5 (9,0 - 21,3)	22,0 (15,1 - 29,6)	15,9 (10,3 - 22,6)
SFP				
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	4,9 (4,2 - 5,3)	4,9 (3,7 - 6,0)	2,2 (2,1 - 2,9)	4,9 (3,8 - 6,0)
Risc relativ† (Î 95%)	0,93 (0,71 - 1,21)		1,25 (0,96 - 1,61)	
Rata SFP la 6 luni (Î 95%)	40,1 (31,0 - 49,0)	40,0 (31,2 - 48,5)	24,2 (17,1 - 32,0)	41,4 (32,8 - 49,7)
Rata SFP la 12 luni (Î 95%)	15,1 (9,1 - 22,4)	11,3 (6,4 - 17,7)	17,5 (11,4 - 24,7)	12,1 (7,2 - 18,5)
Rata SFP la 24 luni (Î 95%)	8,5 (4,2 - 14,7)	5,0 (1,9 - 10,1)	8,3 (4,3 - 14,1)	6,3 (2,9 - 11,5)
Rata răspunsului obiectiv				
RRO‡ % (Î 95%)	29,3 (21,2 - 38,5)	33,6 (25,4 - 42,6)	14,5 (8,8 - 22,0)	33,8 (25,9 - 42,5)
Durata răspunsului				
Număr de respondenți	34	42	18	45
Durata mediană exprimată în luni (interval)	5,6 (1,6+ - 25,6+)	4,6 (1,4+ - 31,4+)	NR (1,5+ - 38,9+)	5,0 (1,4+ - 38,7+)

* Cetuximab, săruri de platină și 5-FU

† Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

‡ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

NR = Nu a fost atinsă

KEYNOTE-040: Studiu controlat efectuat la pacienți cu HNSCC tratați anterior cu chimioterapie care conține săruri de platină

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost evaluate în KEYNOTE-040, un studiu multicentric, deschis, randomizat, controlat, de evaluare a tratamentului în HNSCC la nivelul cavității bucale, faringelui sau laringelui, recurent sau metastatic, confirmat histologic, la pacienți care au prezentat progresia bolii în timpul sau ulterior chimioterapiei care conține săruri de platină administrată pentru

HNSCC recurent sau metastatic, sau după chimioterapia care conține săruri de platină administrată ca parte a tratamentului de inducție, concomitentă sau adjuvantă și nu au fost supuși tratamentului local cu intenție curativă. Pacienții au fost stratificați în funcție de expresia PD-L1 (STP $\geq$ 50%), statusul HPV și statusul de performanță ECOG și ulterior randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra fie pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=247), fie unul dintre cele trei tratamente standard (n=248): metotrexat 40 mg/m² o dată pe săptămână (n=64), docetaxel 75 mg/m² o dată la interval de 3 săptămâni (n=99) sau cetuximab 400 mg/m² sub forma unei doze unice de încărcare și apoi 250 mg/m² o dată pe săptămână (n=71). A fost permisă continuarea tratamentului dincolo de progresia bolii în condițiile în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și s-a considerat că a obținut un beneficiu clinic, conform aprecierii investigatorului. Studiul a exclus pacienții cu carcinom rinofaringian, boală autoimună activă care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului, cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau cei care au fost tratați anterior cu 3 sau mai multe scheme terapeutice sistemice pentru HNSCC recurent și/sau metastatic. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 9 săptămâni, apoi la interval de 6 săptămâni până la săptămâna 52 și ulterior la interval de 9 săptămâni până la 24 luni.

În rândul celor 495 pacienți din KEYNOTE-040, 129 (26%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un STP $\geq$ 50% utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Caracteristicile inițiale ale acestor 129 pacienți au inclus: vârsta mediană 62 ani (40% cu vârsta de 65 ani sau peste); 81% bărbați; 78% de rasă caucaziană, 11% asiatici și 2% de rasă neagră; 23% și 77% au avut un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1; și 19% au prezentat tumori HPV-pozitive. Un procent de 67% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1 și majoritatea a avut boală în stadiul IV (32% stadiul IV, 14% stadiul IVa, 4% stadiul IVb și 44% stadiul IVc). Un procent de 16% au prezentat progresia bolii ulterior chimioterapiei neoadjuvante sau adjuvante care conține săruri de platină și la un procent de 84% s-au administrat 1-2 scheme terapeutice sistemice anterioare pentru boala metastatică.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SG în populația ITT. Analiza inițială a avut ca rezultat un RR pentru SG de 0,82 (Î 95%: 0,67 – 1,01), cu Valoarea p unilaterală de 0,0316. Valoarea mediană a SG a fost de 8,4 luni pentru pembrolizumab, comparativ cu 7,1 luni pentru tratamentul standard. Tabelul 35 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru populația cu STP $\geq$ 50%. Curba Kaplan-Meier corespunzătoare SG pentru populația cu STP $\geq$ 50% este ilustrată în Figura 31.

Tabelul 35: Eficacitatea pembrolizumab administrat în doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu HNSCC cu STP $\geq 50\%$ care au fost tratați anterior cu chimioterapie care conține săruri de platină, în studiul KEYNOTE-040

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=64	Tratament standard* n=65
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	41 (64%)	56 (86%)
Risc relativ [†] (Î 95%)	0,53 (0,35 - 0,81)	
Valoarea p [‡]	0,001	
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	11,6 (8,3 - 19,5)	6,6 (4,8 - 9,2)
SFP[§]		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	52 (81%)	58 (89%)
Risc relativ [†] (Î 95%)	0,58 (0,39 - 0,86)	
Valoarea p [‡]	0,003	
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	3,5 (2,1 - 6,3)	2,1 (2,0 - 2,4)
Rata (%) la 6 luni (Î 95%)	40,1 (28,1 - 51,9)	17,1 (8,8 - 27,7)
Rata răspunsului obiectiv[§]		
RRO % (Î 95%)	26,6 (16,3 - 39,1)	9,2 (3,5 - 19,0)
Valoarea p [¶]	0,0009	
Răspuns complet	5%	2%
Răspuns parțial	22%	8%
Boală stabilă	23%	23%
Durata răspunsului^{§,#}		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,7 - 13,8+)	6,9 (4,2 - 18,8)
Număr (% [♯]) de pacienți cu durată ≥ 6 luni	9 (66%)	2 (50%)

* Metotrexat, docetaxel sau cetuximab

† Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu tratamentul standard) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

‡ Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank

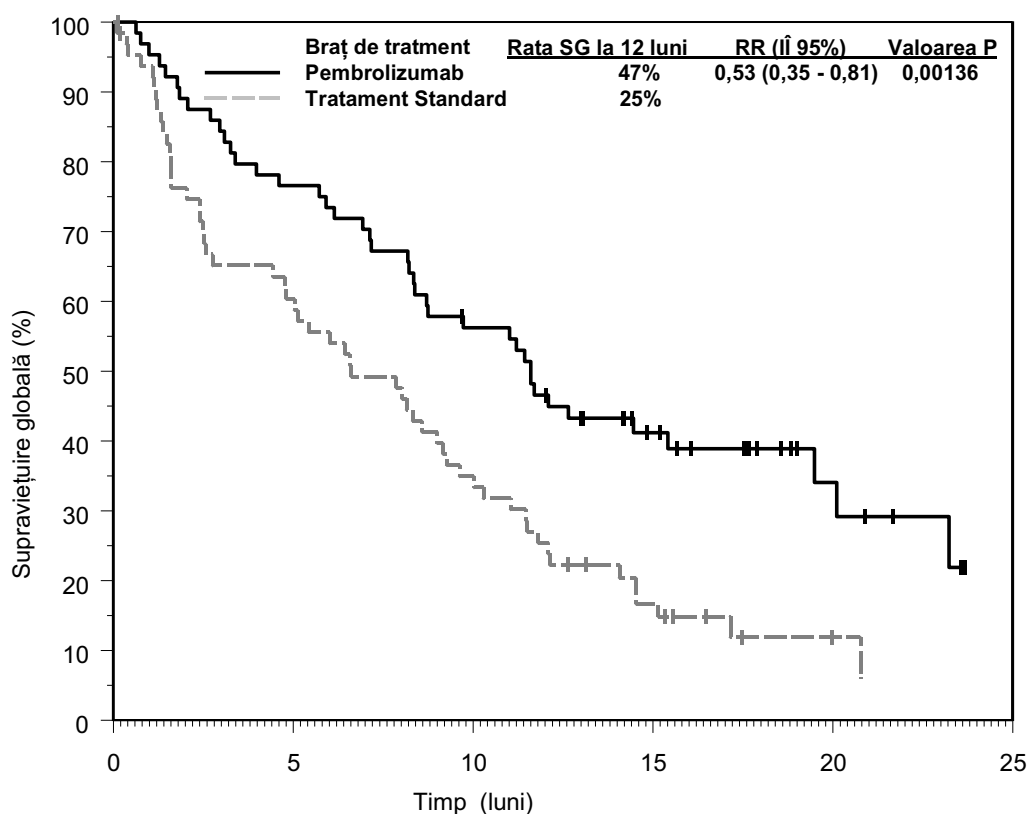
§ Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

¶ Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen

Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

♯ Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 31: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-040, la pacienții cu expresia PD-L1 (STP $\geq 50\%$)



Număr de subiecți cu risc

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

Carcinom renal

KEYNOTE-426: Studiu controlat efectuat cu tratament asociat cu axitinib la pacienți cu RCC, netratați anterior

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu axitinib a fost investigată în KEYNOTE-426, un studiu randomizat, multicentric, deschis, controlat activ, efectuat la pacienți cu RCC avansat cu componentă cu celule clare, indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1 și de categoriile de grupuri de risc stabilite conform Bazei de Date a Consorțiului Internațional pentru RCC Metastatic (IMDC - *International Metastatic RCC Database Consortium*). Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. Randomizarea a fost stratificată în funcție de categoriile de risc (favorabil comparativ cu intermediar comparativ cu scăzut) și de regiunea geografică (America de Nord comparativ cu Europa de Vest comparativ cu „Restul Lumii”). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) către unul dintre următoarele brațe de tratament:

- pembrolizumab 200 mg administrat intravenos la interval de 3 săptămâni în asociere cu axitinib 5 mg administrat oral, de două ori pe zi. Pacienților care au tolerat axitinib 5 mg administrat de două ori pe zi pentru 2 cicluri consecutive de tratament (adică, 6 săptămâni) fără niciun eveniment advers $>$ gradul 2 asociat tratamentului cu axitinib și cu tensiunea arterială bine controlată la $\leq 150/90$ mm Hg li s-a permis creșterea dozei de axitinib la 7 mg de două ori pe zi. Creșterea dozei de axitinib la 10 mg de două ori pe zi a fost permisă utilizând aceleași criterii. Administrarea axitinib a putut fi întreruptă sau doza a putut fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și ulterior la 2 mg de două ori pe zi pentru a gestiona toxicitatea.
- sunitinib 50 mg administrat oral, o dată pe zi timp de 4 săptămâni, urmat de 2 săptămâni de pauză a tratamentului.

Tratamentul cu pembrolizumab și axitinib a continuat până la confirmarea progresiei bolii determinată prin BICR utilizând RECIST v1.1 sau confirmată de investigator, până la apariția toxicității inacceptabile, sau pentru pembrolizumab o perioadă de maxim 24 luni. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, administrarea pembrolizumab și axitinib a fost permisă și după confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la momentul inițial, la săptămâna 12 după randomizare, apoi la interval de 6 săptămâni până la săptămâna 54 și ulterior la interval de 12 săptămâni.

Un total de 861 pacienți au fost randomizați. Caracteristicile populației din studiu au fost: vârsta mediană 62 ani (interval: 26 până la 90); 38% cu vârsta de 65 ani sau peste; 73% bărbați; 79% de rasă caucaziană și 16% asiatici; 80% au avut Scor de Performanță Karnofsky (KPS) de 90-100 și 20% au avut KPS 70-80; distribuția pacienților în funcție de categoriile de risc IMDC a fost 31% favorabil, 56% intermediar și 13% scăzut.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG (RR 0,53; ÎI 95% 0,38 - 0,74; Valoarea $p = 0,00005$) și SFP (RR 0,69; ÎI 95% 0,56 - 0,84; Valoarea $p = 0,00012$) pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu administrarea sunitinib, la analiza intermediară pre-specificată a acestuia. Tabelul 36 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității, iar Figurile 32 și 33 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP, pe baza analizei finale cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 37,7 luni.

Tabelul 36: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-426

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	193 (45%)	225 (52%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	45,7 (43,6 - NA)	40,1 (34,3 - 44,2)
Risc relativ* (Î 95%)	0,73 (0,60 - 0,88)	
Valoarea p [†]	0,00062	
SFP[‡]		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	286 (66%)	301 (70%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	15,7 (13,6 - 20,2)	11,1 (8,9 - 12,5)
Risc relativ* (Î 95%)	0,68 (0,58 - 0,80)	
Valoarea p [†]	< 0,00001	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO [§] % (Î 95%)	60 (56 - 65)	40 (35 - 44)
Răspuns complet	10%	3%
Răspuns parțial	50%	36%
Valoarea p [¶]	< 0,0001	
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	23,6 (1,4+ - 43,4+)	15,3 (2,3 - 42,8+)
Număr (% [#]) de pacienți cu durata ≥ 30 luni	87 (45%)	29 (32%)

* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Valoarea p nominală pe baza testului log-rank stratificat

‡ Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

§ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

¶ Valoarea p nominală pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen, stratificată pe grupe de risc IMDC și regiune geografică. La analiza intermediară pre-specificată a RRO (durată mediană a perioadei de monitorizare de 12,8 luni), a fost obținută o superioritate semnificativă statistic pentru RRO la compararea administrării pembrolizumab împreună cu axitinib cu administrarea sunitinib, Valoarea p < 0,0001

Pe baza estimării Kaplan-Meier

NA = nu este disponibil

Figura 32: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-426 (populația cu intenție de tratament)

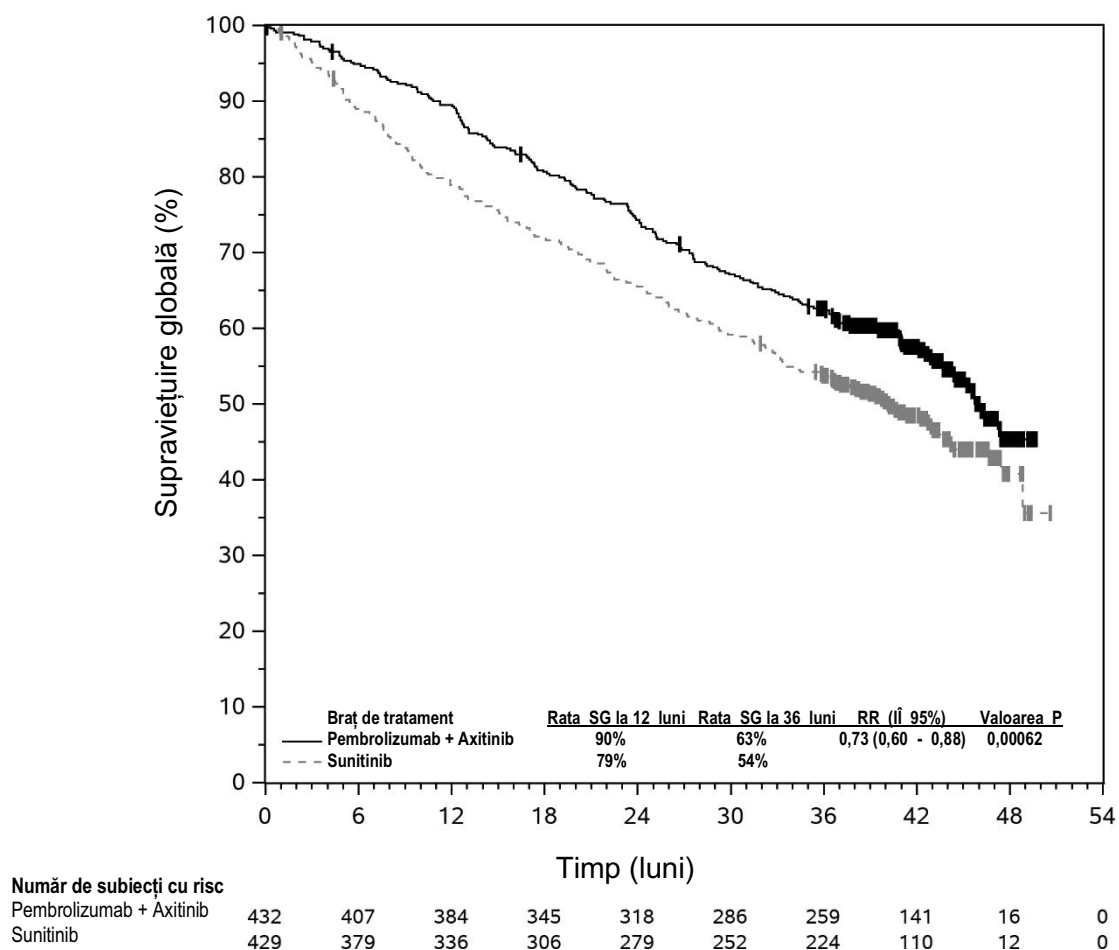
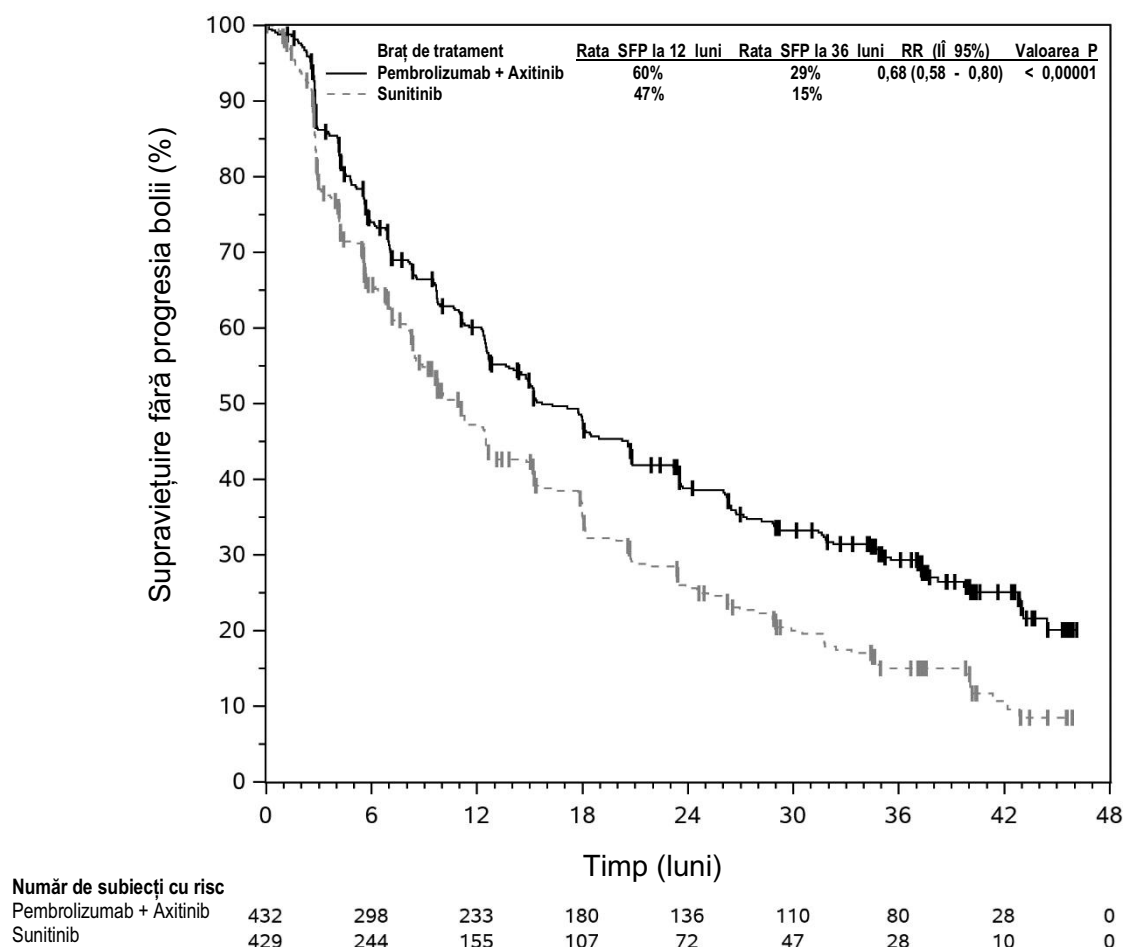


Figura 33: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-426 (populația cu intenție de tratament)



În cadrul studiului KEYNOTE-426, au fost efectuate analize de subgrup la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 1 [asocierea pembrolizumab/axitinib: n=243 (56%) comparativ cu sunitinib: n=254 (59%)] și CPS < 1 [asocierea pembrolizumab/axitinib: n=167 (39%) comparativ cu sunitinib: n=158 (37%)]. S-au observat beneficii ale SG și SFP, indiferent de nivelul de expresie PD-L1.

Studiul KEYNOTE-426 nu a fost conceput pentru a evalua eficacitatea în cadrul fiecărui subgrup.

Tabelul 37 prezintă criteriile de evaluare a eficacității în funcție de categoria de risc IMDC, pe baza analizei finale a SG, la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 37,7 luni.

Tabelul 37: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-426 în funcție de categoria de risc IMDC

Criteriu final de evaluare*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib comparativ cu Sunitinib
SG	Rata SG la 12 luni, % (ÎI 95%)		SG RR (ÎI 95%)
Favorabil	95,6 (90,5 - 98,0)	94,6 (89,0 - 97,4)	1,17 (0,76 - 1,80)
Intermediar	90,7 (86,2 - 93,8)	77,6 (71,8 - 82,3)	0,67 (0,52 - 0,86)

Criteriu final de evaluare*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib comparativ cu Sunitinib
Scăzut	69,6 (55,8 - 79,9)	45,1 (31,2 - 58,0)	0,51 (0,32 - 0,81)
SFP	Mediană (Î 95%), luni		SFP RR (Î 95%)
Favorabil	20,7 (15,2 - 28,9)	17,8 (12,5 - 20,7)	0,76 (0,56 - 1,03)
Intermediar	15,3 (12,5 - 20,8)	9,7 (8,0 - 12,4)	0,69 (0,55 - 0,86)
Scăzut	4,9 (2,8 - 12,4)	2,9 (2,7 - 4,2)	0,53 (0,33 - 0,84)
RRO confirmată	% (Î 95%)		Diferența RRO, % (Î 95%)
Favorabil	68,8 (60,4 - 76,4)	50,4 (41,5 - 59,2)	18,5 (6,7 - 29,7)
Intermediar	60,5 (54,0 - 66,8)	39,8 (33,7 - 46,3)	20,7 (11,8 - 29,2)
Scăzut	39,3 (26,5 - 53,2)	11,5 (4,4 - 23,4)	27,7 (11,7 - 42,8)

* n (%) pentru categoriile de risc favorabil, intermediar și scăzut în cazul administrării pembrolizumab/axitinib comparativ cu administrarea sunitinib a fost: 138 (32%) comparativ cu 131 (31%); 238 (55%) comparativ cu 246 (57%); respectiv 56 (13%) comparativ cu 52 (12%)

KEYNOTE-581 (CLEAR): Studiu controlat efectuat cu tratament asociat cu lenvatinib la pacienți cu RCC, netratați anterior

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu lenvatinib a fost investigată în KEYNOTE-581 (CLEAR), un studiu multicentric, deschis, randomizat, efectuat la 1 069 pacienți cu RCC avansat cu componentă cu celule clare, incluzând alte caracteristici histologice cum sunt sarcomatoid și papilar, ca administrare de primă linie. Pacienții au fost incluși indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună activă sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică (America de Nord comparativ cu Europa de Vest comparativ cu „Restul Lumii”) și grupurile de prognostic potrivit criteriilor Centrului Oncologic Memorial Sloan Kettering (MSKCC - *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) (favorabil comparativ cu intermediar comparativ cu scăzut).

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- pembrolizumab 200 mg administrat intravenos la interval de 3 săptămâni timp de până la 24 luni în asociere cu lenvatinib 20 mg administrat oral, o dată pe zi.
- lenvatinib 18 mg administrat oral, o dată pe zi, în asociere cu everolimus 5 mg administrat oral, o dată pe zi.
- sunitinib 50 mg administrat oral, o dată pe zi timp de 4 săptămâni, urmat de 2 săptămâni de pauză a tratamentului.

Tratamentul a continuat până la apariția toxicității inacceptabile sau până la confirmarea progresiei bolii determinată de investigator și confirmată prin BICR utilizând RECIST 1.1. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, administrarea pembrolizumab în asociere cu lenvatinib a fost permisă și după confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST. Administrarea pembrolizumab a continuat pentru o perioadă de maxim 24 luni; cu toate acestea, tratamentul cu lenvatinib a putut fi continuat după 24 luni. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la momentul inițial și apoi la interval de 8 săptămâni.

În rândul populației din studiu (355 pacienți în brațul cu administrarea pembrolizumab în asociere cu lenvatinib și 357 pacienți în brațul cu administrarea sunitinib) caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 62 ani (interval: 29 până la 88 ani); 41% cu vârsta de 65 ani sau peste; 74% bărbați; 75% de rasă caucaziană, 21% asiatici, 1% de rasă neagră și 2% alte tipuri de rasă; 17% și 83% dintre pacienți au avut la momentul inițial un scor KPS de 70 până la 80 și respectiv 90 până la 100; distribuția pacienților în funcție de categoriile de risc IMDC a fost 33% favorabil, 56% intermediar și 10% scăzut, iar în funcție de grupurile de prognostic MSKCC a fost 27% favorabil, 64% intermediar și 9% scăzut. Boala metastatică a fost prezentă la 99% dintre pacienți, iar boala locală avansată a fost

prezentă la 1%. Localizările frecvente ale metastazelor la pacienți au fost plămânul (69%), ganglionii limfatici (46%) și oasele (26%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus SG și RRO. Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SFP (RR 0,39; ÎÎ 95% 0,32 - 0,49; Valoarea $p < 0,0001$), SG (RR 0,66; ÎÎ 95% 0,49 - 0,88; Valoarea $p 0,0049$) și RRO (71%; [ÎÎ 95% 66 - 76] comparativ cu 36%; [ÎÎ 95% 31 - 41]; Valoarea $p < 0,0001$), la pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu lenvatinib comparativ cu sunitinib, la analiza intermediară pre-specificată, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare a supraviețuirii de 26,5 luni și durată mediană a tratamentului în cazul administrării pembrolizumab împreună cu lenvatinib de 17,0 luni. Analiza primară a SG nu a fost ajustată pentru a ține cont de tratamentele ulterioare.

Rezultatele de eficacitate pentru KEYNOTE-581 (CLEAR) la analiza finală specificată în protocol, cu durată mediană a perioadei de monitorizare de 49,4 luni, sunt prezentate în Tabelul 38 și în Figurile 34 și 35. Rezultatele SFP au fost consistente în cadrul subgrupurilor pre-specificate, grupurilor de prognostic MSKCC și în ceea ce privește statusul expresiei tumorale PD-L1. Rezultatele de eficacitate în funcție de grupul de prognostic MSKCC sunt prezentate în Tabelul 39.

Tabelul 38: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-581 (CLEAR)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni și Lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
SFP*		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	207 (58%)	214 (60%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	23,9 (20,8 - 27,7)	9,2 (6,0 - 11,0)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,47 (0,38 - 0,57)	
Valoarea p‡	< 0,0001	
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	149 (42%)	159 (45%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	53,7 (48,7 - NR)	54,3 (40,9 - NR)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,79 (0,63 - 0,99)	
Valoarea p‡	0,0424	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO§ % (ÎÎ 95%)	71% (66,6 – 76,0)	37% (31,7 – 41,7)
Răspuns complet	18%	5%
Răspuns parțial	53%	32%
Valoarea p¶	< 0,0001	
Durata răspunsului#		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	26,7 (1,64+ - 55,92+)	14,7 (1,64+ - 54,08+)

* Analiza primară a SFP a inclus cenzurarea pentru tratamentul nou antineoplazic. Rezultatele privind SFP, cu și fără cenzurarea pentru tratamentul nou antineoplazic, au fost consistente

† Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

‡ Valoarea p nominală, bilaterală, pe baza testului log-rank stratificat

§ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

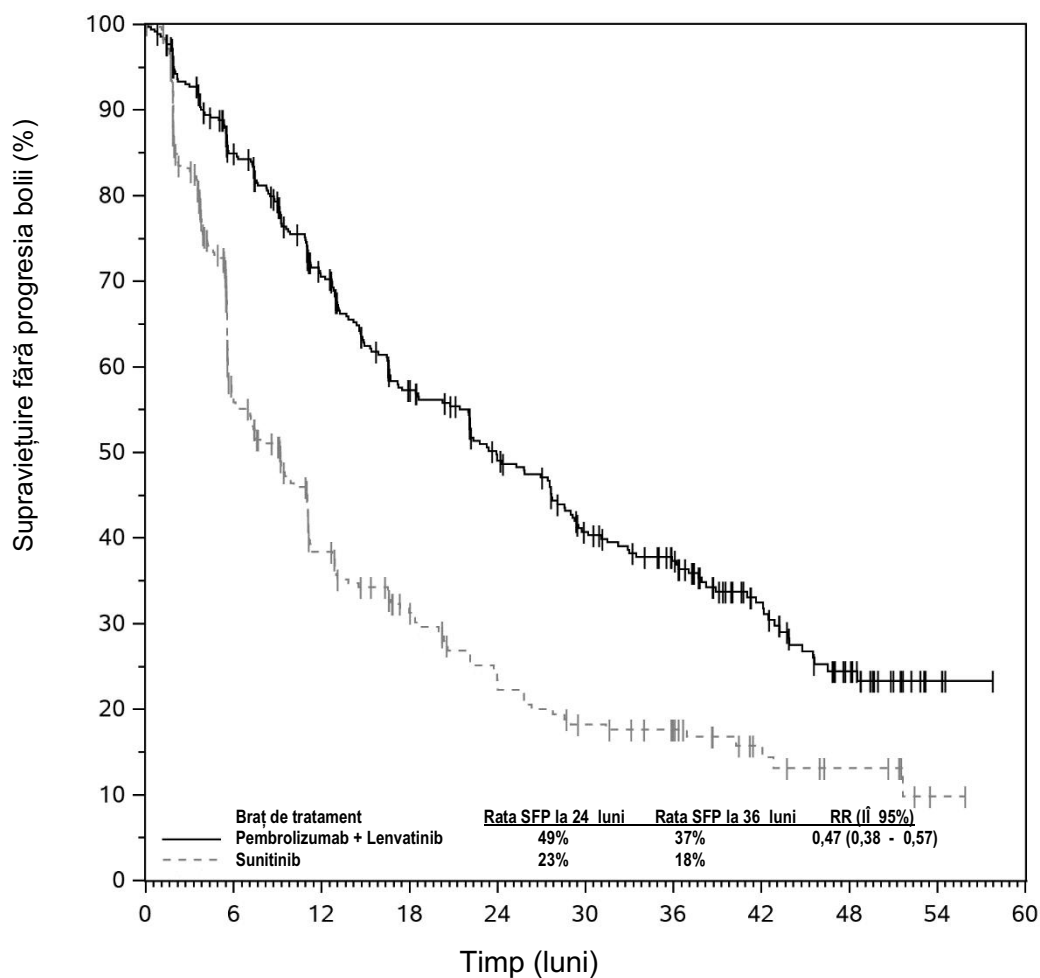
¶ Valoarea p nominală bilaterală pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificat. La analiza finală pre-specificată anterioară a RRO (durată mediană a perioadei de monitorizare de 17,3 luni) s-a obținut superioritate semnificativă statistic pentru RRO, la compararea administrării pembrolizumab împreună cu lenvatinib cu administrarea sunitinib (risc relativ: 3,84 [ÎÎ 95%: 2,81 - 5,26], Valoarea $p < 0,0001$)

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier

NR = Nu a fost atinsă

Analiza finală a SG nu a fost ajustată pentru a ține cont de tratamentele ulterioare, cu 195/357 (54,6%) pacienți în brațul cu administrarea sunitinib și 56/355 (15,8%) pacienți în brațul cu administrarea pembrolizumab împreună cu lenvatinib, administrându-se ulterior tratament anti-PD-1/PD-L1.

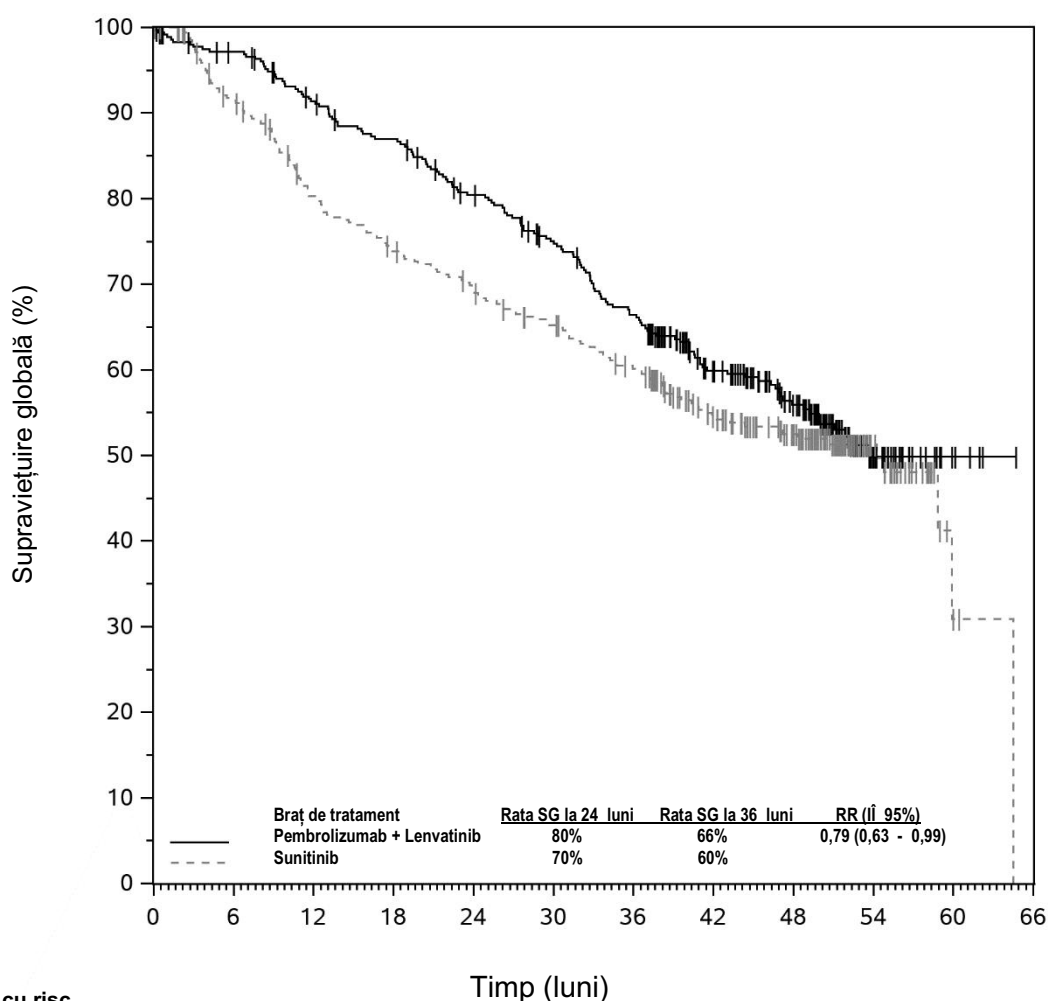
Figura 34: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-581 (CLEAR)



Număr de subiecți cu risc

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

Figura 35: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-581 (CLEAR)



Număr de subiecți cu risc	Timp (luni)											
Pembrolizumab + Lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

Studiul KEYNOTE-581 (CLEAR) nu a fost conceput pentru a evalua eficacitatea în cadrul fiecărui subgrup.

Analizele de subgrup au fost efectuate în funcție de grupul de prognostic MSKCC.

Tabelul 39 prezintă criteriile de evaluare a eficacității în funcție de grupul de prognostic MSKCC pe baza analizei finale a SG, la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 49,4 luni.

Tabelul 39: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-581 (CLEAR) în funcție de grupul de prognostic MSKCC

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + Lenvatinib comparativ cu Sunitinib
	Număr de pacienți	Număr de evenimente	Număr de pacienți	Număr de evenimente	
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP) pe baza BICR*					SFP RR (ÎI 95%)
Favorabil	96	56	97	65	0,46 (0,32 - 0,67)
Intermediar	227	129	228	130	0,51 (0,40 - 0,65)
Scăzut	32	22	32	19	0,18 (0,08 - 0,42)
Supraviețuire globală (SG)*					SG RR (ÎI 95%)
Favorabil	96	27	97	31	0,89 (0,53 - 1,50)
Intermediar	227	104	228	108	0,81 (0,62 - 1,06)
Scăzut	32	18	32	20	0,59 (0,31 - 1,12)

* Durată mediană a perioadei de monitorizare: 49,4 luni (data limită – 31 iulie 2022)

KEYNOTE-B61: Studiu de fază II, deschis, cu un singur braț de tratament

Sunt disponibile date suplimentare din studiul de fază II KEYNOTE-B61, deschis, cu un singur braț de tratament, efectuat cu pembrolizumab (400 mg la interval de 6 săptămâni) în asociere cu lenvatinib (20 mg o dată pe zi) pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu RCC avansat sau metastatic, cu histologie fără componentă cu celule clare (n=158), incluzând 59% de tip papilar, 18% de tip cromofob, 4% cu translocatie, 1% de tip medular, 13% neclasificat și 6% de alt tip. RRO a fost de 50,6% (ÎI 95%: 42,6 - 58,7) și durata mediană a răspunsului a fost de 19,5 luni (ÎI 95%: 15,3 - NR).

KEYNOTE-564: Studiu placebo-controlat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu RCC rezecat

Eficacitatea pembrolizumab administrat ca tratament adjuvant pentru RCC a fost investigată în KEYNOTE-564, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la 994 pacienți cu risc crescut de recurență definit ca risc intermediar-ridicat sau ridicat, sau cu stadiul M1 fără semne de boală (FSB). Categoria de risc intermediar-ridicat a inclus: pT2 cu gradul 4 sau caracteristici sarcomatoide; pT3, orice grad fără afectare ganglionară (N0) sau metastaze la distanță (M0). Categoria de risc ridicat a inclus: pT4, orice grad N0 și M0; orice pT, orice grad cu afectare ganglionară și M0. Categoria M1 FSB a inclus pacienți cu boală metastatică la care s-a efectuat rezecția completă a leziunilor primare și metastatice. Pacienților trebuia să li se fi efectuat o nefrectomie parțială nefroprotectoare sau radicală completă (și rezecția completă a leziunilor metastatice solide, izolate, ale țesuturilor moi la participanții cu stadiul M1 FSB) cu margini chirurgicale negative la ≥ 4 săptămâni înainte de momentul screening-ului. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună activă sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. Pacienții cu RCC cu componentă cu celule clare au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=496) sau placebo (n=498) pentru o perioadă de până la 1 an, până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul metastatic (M0, M1 FSB), iar în cadrul grupului M0 a fost stratificată în continuare în funcție de statusul de performanță ECOG (0,1) și regiunea geografică (SUA, non-SUA). Începând de la randomizare, pacienților li s-au efectuat teste imagistice la interval de 12 săptămâni în primii 2 ani, apoi la interval de 16 săptămâni din anul 3 până la anul 5 și apoi la interval de 24 săptămâni anual.

În rândul celor 994 pacienți, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 60 ani (interval: 25 până la 84 ani), 33% cu vârsta de 65 ani sau peste; 71% bărbați; și 85% cu un status de performanță ECOG de 0, iar 15% cu un status de performanță ECOG de 1. Un procent de 94% au fost N0; 83% nu au prezentat caracteristici sarcomatoide; 86% au fost pT2 cu gradul 4 sau caracteristici sarcomatoide sau au fost pT3; 8% au fost pT4 sau cu afectare ganglionară; și 6% au fost M1 FSB. Caracteristicile

inițiale și datele demografice au fost, în general, comparabile între brațele cu administrare de pembrolizumab și placebo.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără semne de boală (SFSB) evaluată de către investigator. Criteriul cheie secundar de evaluare a fost SG. Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SFSB și SG pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab comparativ cu placebo. La analiza intermediară pre-specificată, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 23,9 luni, SFSB RR a fost 0,68 (ÎI 95% 0,53 - 0,87; Valoarea p = 0,0010). Rezultatele de eficacitate pe o durată mediană a perioadei de monitorizare de 55,8 luni sunt prezentate în Tabelul 40 și în Figurile 36 și 37.

Tabelul 40: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-564

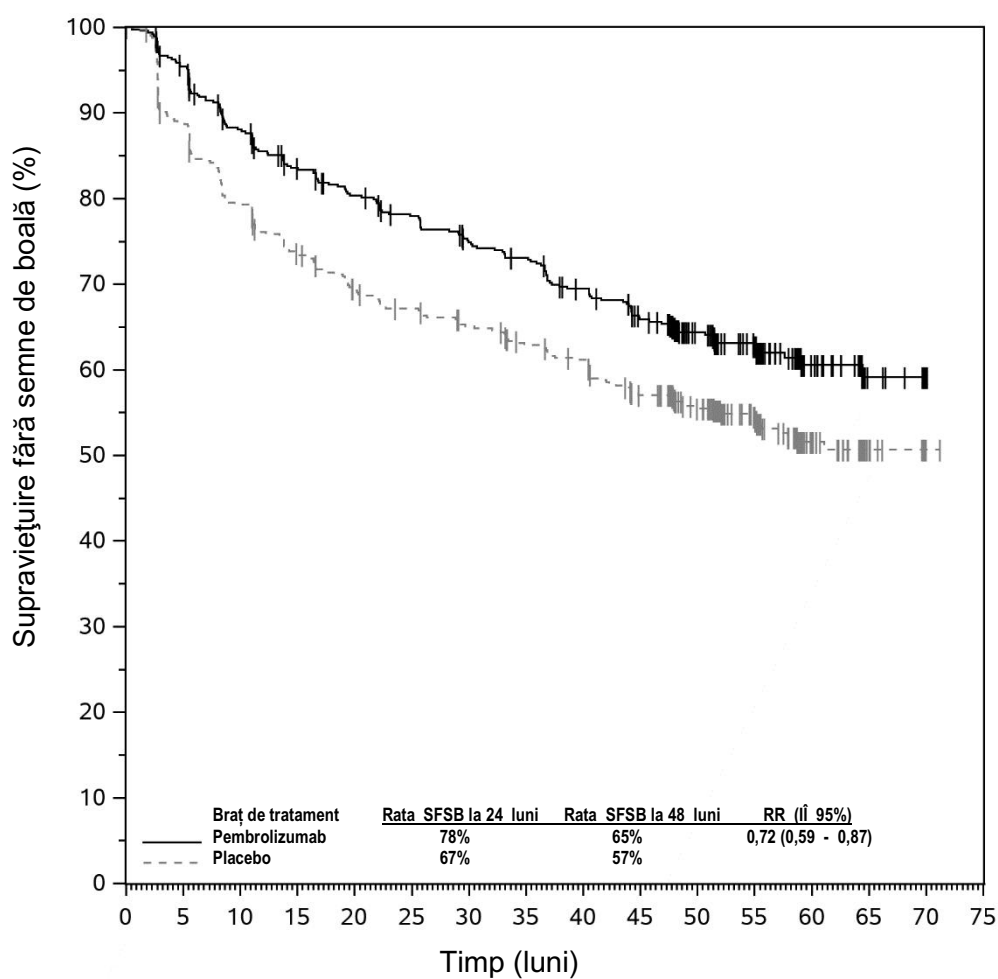
Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=496	Placebo n=498
SFSB		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	174 (35%)	224 (45%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	NR (NR - NR)	NR (54,9 - NR)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,72 (0,59 - 0,87)	
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	55 (11%)	86 (17%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	NR (NR - NR)	NR (NR - NR)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,62 (0,44 - 0,87)	
Valoarea p [†]	0,0024	

* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat

NR = Nu a fost atinsă

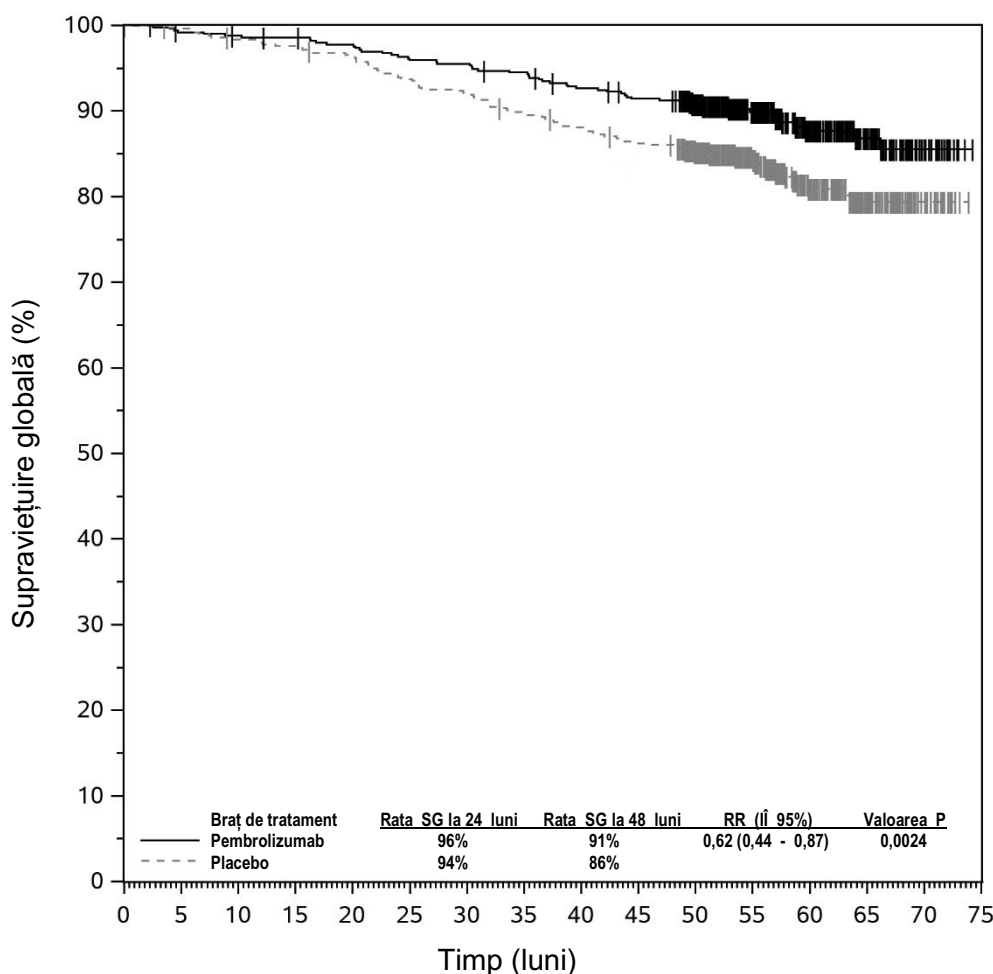
Figura 36: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără semne de boală, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-564 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

Figura 37: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-564 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0

Cancere MSI-H sau dMMR

Cancer colorectal

KEYNOTE-177: Studiu controlat efectuat la pacienți cu CCR MSI-H sau dMMR, netratați anterior, cu status metastatic

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-177, un studiu multicentric, randomizat, deschis, controlat activ, care a inclus pacienți cu CCR metastatic MSI-H sau dMMR, netratat anterior. Statusul tumoral MSI sau MMR (reparare a nepotrivirii ADN-ului) a fost determinat local utilizând reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau, respectiv, IHC. Pacienții cu boală autoimună sau o afecțiune medicală care a necesitat tratament imunosupresor nu au fost eligibili.

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab 200 mg intravenos, la interval de 3 săptămâni, sau următoarele scheme de chimioterapie administrate intravenos, la interval de 2 săptămâni, conform alegerii investigatorului:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin și FU) sau mFOLFOX6 în asociere fie cu bevacizumab, fie cu cetuximab: Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (sau levoleucovorin 200 mg/m²) și FU 400 mg/m² în bolus în Ziua 1, apoi FU 2 400 mg/m² în decursul a 46-48 ore. Bevacizumab 5 mg/kg GC în Ziua 1 sau cetuximab 400 mg/m² la prima perfuzie, apoi 250 mg/m² săptămânal.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin și FU) sau FOLFIRI în asociere fie cu bevacizumab, fie cu cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (sau levoleucovorin 200 mg/m²) și FU 400 mg/m² în bolus în Ziua 1, apoi FU 2 400 mg/m² în decursul a 46-48 ore.

Bevacizumab 5 mg/kg GC în Ziua 1 sau cetuximab 400 mg/m² la prima perfuzie, apoi 250 mg/m² săptămânal.

Tratamentul cu pembrolizumab a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST v1.1, conform determinării investigatorului sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienții tratați cu pembrolizumab care nu au prezentat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni. Pacienților randomizați pentru a li se administra chimioterapie li s-a oferit posibilitatea administrării pembrolizumab la momentul progresiei bolii.

Un număr total de 307 pacienți au fost incluși și randomizați pentru a li se administra pembrolizumab (n=153) sau chimioterapie (n=154). Caracteristicile inițiale ale acestor pacienți au fost: vârsta mediană de 63 ani (interval: 24 până la 93), 47% cu vârsta de 65 ani sau peste; 50% bărbați; 75% de rasă caucaziană și 16% asiatici; 52% și 48% au avut un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1. Statusul mutațional: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Pentru 143 pacienți tratați cu chimioterapie, la 56% s-a administrat mFOLFOX6 cu sau fără bevacizumab sau cetuximab și la 44% s-a administrat FOLFIRI cu sau fără bevacizumab sau cetuximab.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1 și SG. Criteriile secundare de evaluare au fost RRO și durata răspunsului. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP (RR 0,60; Î 95% 0,45 - 0,80; valoarea p 0,0002) la pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab comparativ cu chimioterapia, la analiza finală pre-specificată a SFP. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între pembrolizumab și chimioterapie la analiza finală a SG, în care 60% dintre pacienții randomizați pentru a li se administra chimioterapie au trecut la administrarea ulterioară de tratamente anti-PD-1/PD-L1, inclusiv pembrolizumab. Tabelul 41 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității, iar Figurile 38 și 39 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SFP și SG actualizate pe baza analizei finale, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 38,1 luni (interval: 0,2 până la 58,7 luni).

Tabelul 41: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-177

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=153	Chimioterapie n=154
SFP*		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	86 (56%)	117 (76%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	16,5 (5,4 - 38,1)	8,2 (6,1 - 10,2)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,59 (0,45 - 0,79)	
Valoarea p‡	0,0001	
SG§		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	62 (41%)	78 (51%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	NR (49,2 - NR)	36,7 (27,6 - NR)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,74 (0,53 - 1,03)	
Valoarea p§	0,0359	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO % (ÎÎ 95%)	45% (37,1 - 53,3)	33% (25,8 - 41,1)
Răspuns complet	13%	4%
Răspuns parțial	32%	29%
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (2,3+ - 53,5+)	10,6 (2,8 - 48,3+)
% cu durata ≥ 24 luni¶	84%	34%

* Cu 12 luni suplimentare de monitorizare după analiza finală pre-specificată a SFP

† Pe baza modelului de regresie Cox

‡ Valoarea P este nominală

§ Nu a fost semnificativă statistic după ajustarea pentru multiplicitate

¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

NR = Nu a fost atinsă

Figura 38: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-177 (populația cu intenție de tratament)

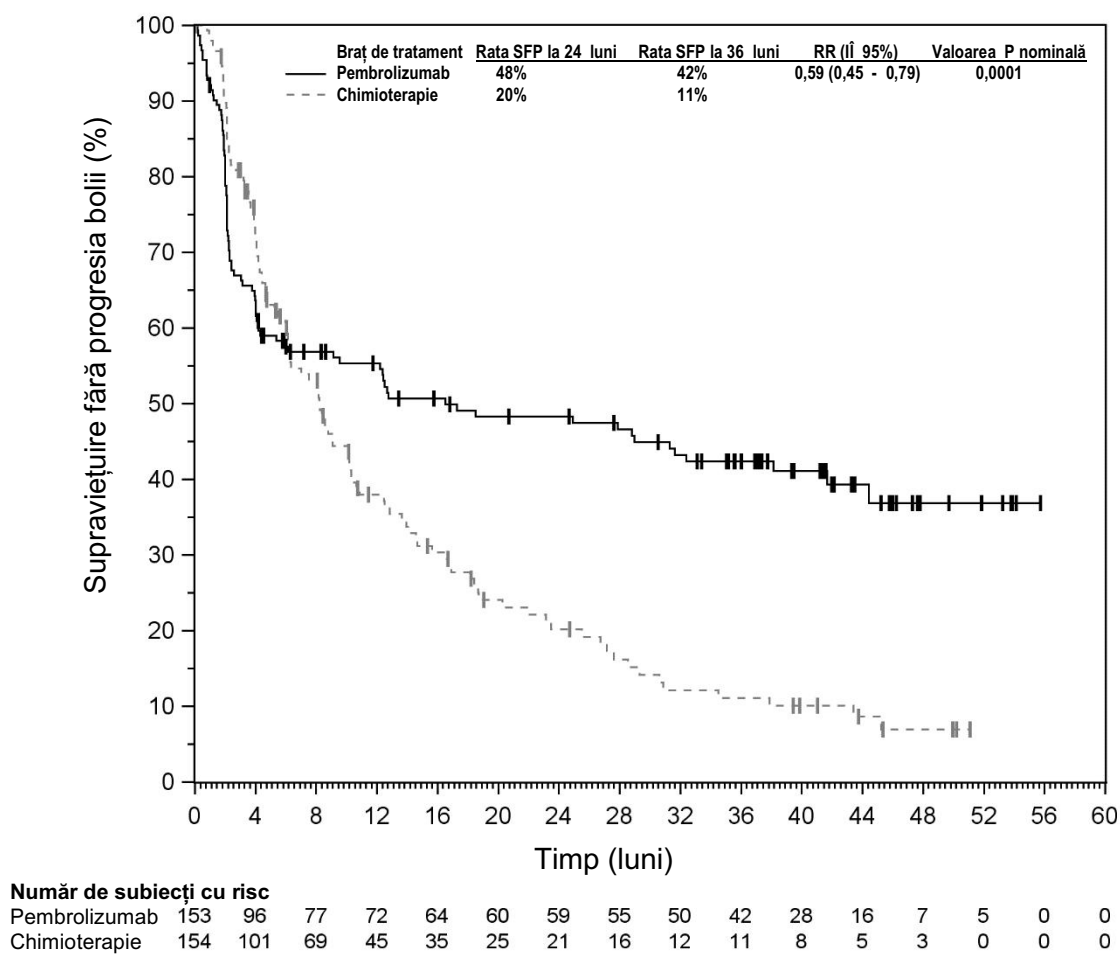
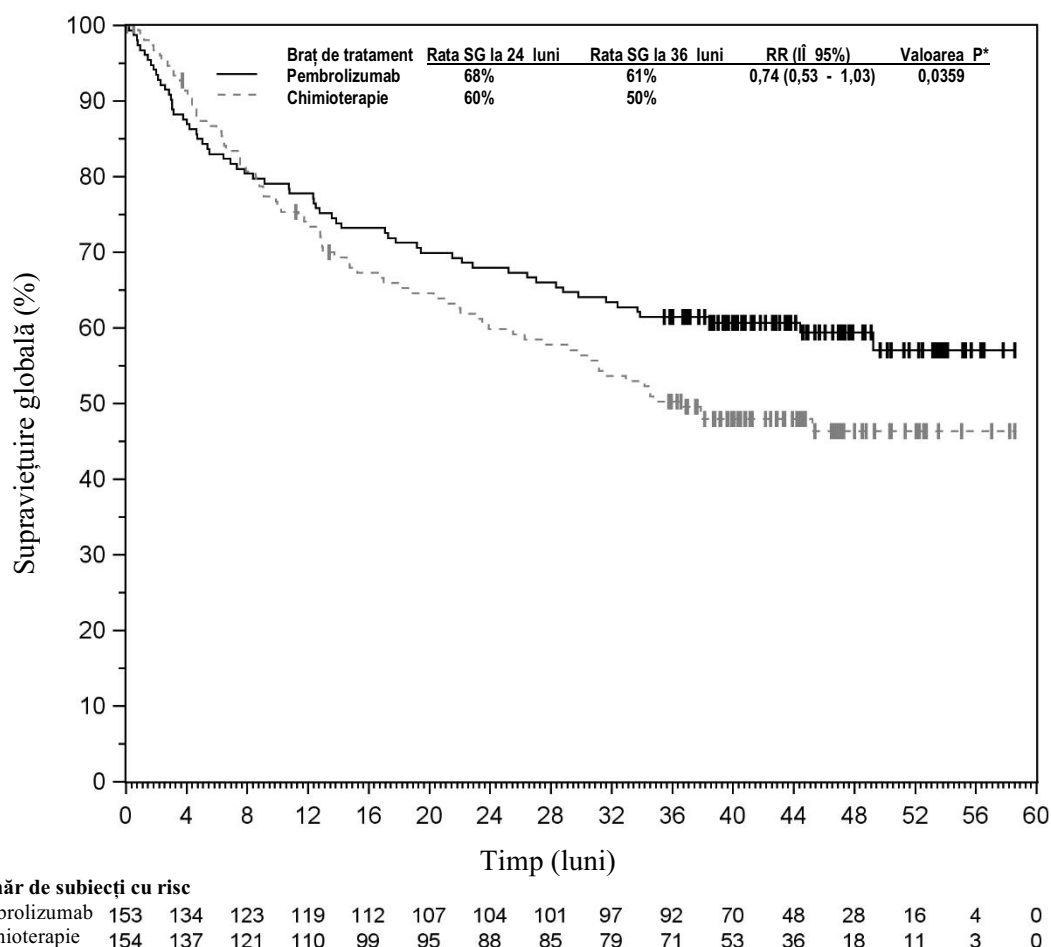


Figura 39: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-177 (populația cu intenție de tratament)



* Nu a fost semnificativă statistic după ajustarea pentru multiplicitate

KEYNOTE-164: Studiu deschis efectuat la pacienți cu CCR MSI-H sau dMMR, nerezecabil sau metastatic, cărora li s-a administrat tratament anterior

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-164, un studiu de fază II, multicentric, nerandomizat, deschis, de tip multi-cohortă, care a inclus pacienți cu CCR MSI-H sau dMMR, nerezecabil sau metastatic, care au prezentat progresie după administrarea anterioară a tratamentului pe bază de fluoropirimidină în asociere cu irinotecan și/sau oxaliplatin.

Pacienților li s-a administrat pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au fost tratați pe o perioadă de până la 24 luni (până la 35 cicluri). Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni.

În rândul celor 124 pacienți incluși în KEYNOTE-164, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 56 ani (35% cu vârsta de 65 ani sau peste); 56% bărbați; 68% de rasă caucaziană, 27% asiatici; 41% și 59% au avut un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Un procent de 12% dintre pacienți au prezentat mutații BRAF și 36% au prezentat mutații RAS; la 39% și 34% nu s-a determinat statusul mutațional BRAF și respectiv RAS. Un procent de 97% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1 și 3% au avut boală în stadiul M0 (local avansat nerezecabil). La un procent de 76% dintre pacienți s-au administrat 2 sau mai multe linii anterioare de tratament.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost RRO, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus durata răspunsului, SFP și SG.

Durata mediană a perioadei de monitorizare exprimată în luni a fost de 37,3 (interval: 0,1 până la 65,2). Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 42.

Tabelul 42: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-164

Criteriu final de evaluare	n=124
Rata răspunsului obiectiv*	
RRO % (Î 95%)	34% (25,6 - 42,9)
Răspuns complet	10%
Răspuns parțial	24%
Durata răspunsului*	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (4,4 - 58,5+)
% cu durata $\geq$ 36 luni [#]	92%

* Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

[#] Pe baza estimării Kaplan-Meier

+ Indică faptul că nu există o boală progresivă până la momentul ultimei evaluări a bolii
NR = Nu a fost atinsă

Răspunsurile obiective au fost observate indiferent de statusul mutațional BRAF sau RAS.

Cancere non-colorectale

KEYNOTE-158: Studiu deschis efectuat la pacienți cu cancer endometrial, gastric, de intestin subțire sau biliar MSI-H sau dMMR, nerezecabil sau metastatic, cărora li s-a administrat tratament anterior
Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată la 377 pacienți cu tumori solide non-CCR MSI-H sau dMMR, nerezecabile sau metastatice, înrolați într-un studiu de fază II, multicentric, nerandomizat, deschis (KEYNOTE-158), care a inclus pacienți cu cancer endometrial, gastric, de intestin subțire sau biliar. Statusul tumoral MSI sau MMR a fost determinat prospectiv utilizând PCR sau, respectiv, IHC.

Pacienților li s-a administrat pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au fost tratați pe o perioadă de până la 24 luni (până la 35 cicluri). Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni pe parcursul primului an, iar ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul celor 83 pacienți cu cancer endometrial, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 64 ani (interval: 42 până la 86); 46% cu vârsta de 65 ani sau peste; 84% de rasă caucaziană, 6% asiatici și 4% de rasă neagră; și statusul de performanță ECOG de 0 (46%) și de 1 (54%). Un procent de 98% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1 și 2% au avut boală în stadiul M0. La un procent de 47% dintre pacienți s-au administrat 2 sau mai multe linii anterioare de tratament.

În rândul celor 67 pacienți cu cancer gastric, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 68 ani (interval: 41 până la 89); 61% cu vârsta de 65 ani sau peste; 64% bărbați, 61% de rasă caucaziană, 25% asiatici; și statusul de performanță ECOG de 0 (43%) și de 1 (57%). Toți pacienții au avut boală în stadiul M1. La un procent de 45% dintre pacienți s-au administrat 2 sau mai multe linii anterioare de tratament.

În rândul celor 33 pacienți cu cancer de intestin subțire, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 60 ani (interval: 21 până la 78); 39% cu vârsta de 65 ani sau peste; 58% bărbați, 85% de rasă caucaziană, 9% asiatici; și statusul de performanță ECOG de 0 (52%) și de 1 (48%). Un procent de 97% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1 și 3% au avut boală în stadiul M0. La un procent de 33% dintre pacienți s-au administrat 2 sau mai multe linii anterioare de tratament. Toți pacienții au avut o histologie tumorală de adenocarcinom.

În rândul celor 22 pacienți cu cancer biliar, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 61 ani (interval: 40 până la 77); 41% cu vârsta de 65 ani sau peste; 73% bărbați, 91% de rasă caucaziană, 9% asiatici; statusul de performanță ECOG de 0 (45%) și de 1 (55%); iar 82% cu boală în stadiul M1 și 18% cu boală în stadiul M0. La un procent de 41% dintre pacienți s-au administrat 2 sau mai multe linii anterioare de tratament.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost RRO, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus durata răspunsului, SFP și SG. Durata mediană a perioadei de monitorizare exprimată în luni a fost de 53,5 (interval: 1,5 până la 99,4) pentru cancer endometrial, 12,9 (interval: 1,0 până la 102,6) pentru cancer gastric, 39,4 (interval: 4,2 până la 103,0) pentru cancer de intestin subțire și 19,4 (interval: 1,1 până la 97,1) pentru cancer biliar. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 43.

Tabelul 43: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-158

Criteriu final de evaluare	Endometrial n=83	Gastric [¶] n=65	De intestin subțire [¶] n=32	Biliar n=22
Rata răspunsului obiectiv*				
RRO % (Î 95%)	52% (40,6 - 62,9)	40% (28,0 - 52,9)	63% (43,7 - 78,9)	45% (24,4 - 67,8)
Răspuns complet	18%	18%	19%	14%
Răspuns parțial	34%	22%	44%	32%
Durata răspunsului*				
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (2,9 - 91,9+)	NR (1,9+ - 96,1+)	NR (3,7+ - 91,4+)	NR (6,2 - 92,1+)
% cu durată ≥ 12 luni [#]	86%	88%	87%	90%
% cu durată ≥ 60 luni [#]	64%	72%	72%	50%

* Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Pe baza estimării Kaplan-Meier

+ Indică faptul că nu există o boală progresivă până la momentul ultimei evaluări a bolii

NR = Nu a fost atinsă

¶ Populația de analiză a eficacității este reprezentată de participanții din cadrul populației APaT (toți pacienții tratați cărora li s-a administrat cel puțin o doză), care au fost înrolați cu cel puțin 26 săptămâni anterior datei limită

Carcinom esofagian

KEYNOTE-590: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienți cu carcinom esofagian, netratați anterior

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie a fost investigată în KEYNOTE-590, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la pacienți cu carcinom esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau carcinom al JGE (Siewert tip I). Pacienții cu boală autoimună activă, o afecțiune medicală care a necesitat tratament imunosupresor sau pacienții cunoscuți cu adenocarcinom al JGE HER-2 pozitiv nu au fost eligibili pentru studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologia tumorală (carcinom cu celule scuamoase comparativ cu adenocarcinom), regiunea geografică (Asia comparativ cu non-Asia) și statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1).

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- Pembrolizumab 200 mg în Ziua 1 a fiecărui ciclu de trei săptămâni în asociere cu cisplatină i.v. 80 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu de trei săptămâni timp de până la șase cicluri și 5-FU i.v. 800 mg/m² pe zi în Ziua 1 până la Ziua 5 a fiecărui ciclu de trei săptămâni, sau conform standardului local privind administrarea de 5-FU.
- Placebo în Ziua 1 a fiecărui ciclu de trei săptămâni în asociere cu cisplatină i.v. 80 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu de trei săptămâni timp de până la șase cicluri și 5-FU i.v. 800 mg/m² pe zi în Ziua 1 până la Ziua 5 a fiecărui ciclu de trei săptămâni, sau conform standardului local privind administrarea de 5-FU.

Tratamentul cu pembrolizumab sau chimioterapie a continuat până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii, sau o perioadă de maxim 24 luni. Pacienților randomizați pentru a li se administra pembrolizumab și care au prezentat stare clinică stabilă li s-a permis să continue

tratamentul și după apariția primelor semne de progresie a bolii definită pe baza RECIST v1.1, până când prima dovadă radiografică a progresiei bolii a fost confirmată prin imagistică repetată, la cel puțin 4 săptămâni mai târziu. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni.

În rândul celor 749 pacienți din KEYNOTE-590, 383 (51%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 10 , utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Caracteristicile inițiale ale acestor 383 pacienți au fost: vârsta mediană 63 ani (interval: 28 până la 89), 41% cu vârsta de 65 ani sau peste; 82% bărbați; 34% de rasă caucaziană și 56% asiatici; 43% și 57% au avut un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Un procent de 93% au avut boală în stadiul M1. Un procent de 75% au avut o histologie tumorală de carcinom cu celule scuamoase, iar 25% au avut adenocarcinom.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST 1.1 pentru tipul histologic cu celule scuamoase, CPS ≥ 10 și la toți pacienții. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și SFP pentru toate grupurile populaționale pre-specificate din studiu. La toți pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapia, SG RR a fost 0,73 (Î 95% 0,62 - 0,86) și SFP RR a fost 0,65 (Î 95% 0,55 - 0,76). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST 1.1. Tabelul 44 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității din analiza pre-specificată, la pacienți ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 10 în KEYNOTE-590, efectuată la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 13,5 luni (interval: 0,5 până la 32,7 luni). Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP sunt ilustrate în Figurile 40 și 41.

Tabelul 44: Rezultatele de eficacitate pentru administrarea pembrolizumab împreună cu chimioterapie în KEYNOTE-590, în cazul expresiei PD-L1 (CPS ≥ 10)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab Chimioterapie care conține cisplatină 5-FU n=186	Tratament standard* n=197
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Durata mediană exprimată în luni [†] (Î 95%)	13,5 (11,1 - 15,6)	9,4 (8,0 - 10,7)
Risc relativ [‡] (Î 95%)	0,62 (0,49 - 0,78)	
Valoarea p [§]	< 0,0001	
SFP [¶]		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Durata mediană exprimată în luni [†] (Î 95%)	7,5 (6,2 - 8,2)	5,5 (4,3 - 6,0)
Risc relativ [‡] (Î 95%)	0,51 (0,41 - 0,65)	
Valoarea p [§]	< 0,0001	
Rata răspunsului obiectiv [¶]		
RRO [§] % (Î 95%)	51,1 (43,7 - 58,5)	26,9 (20,8 - 33,7)
Răspuns complet	5,9%	2,5%
Răspuns parțial	45,2%	24,4%
Valoarea p [#]	< 0,0001	
Durata răspunsului ^{¶, p}		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	10,4 (1,9 - 28,9+)	5,6 (1,5+ - 25,0+)
% cu durata ≥ 6 luni [†]	80,2%	47,7%
% cu durata ≥ 12 luni [†]	43,7%	23,2%
% cu durata > 18 luni [†]	33,4%	10,4%

* Cisplatină și 5-FU

[†] Pe baza estimării Kaplan-Meier

[‡] Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

[§] Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat în funcție de regiunea geografică (Asia comparativ cu restul lumii) și histologia tumorală (adenocarcinom comparativ cu carcinom cu celule scuamoase) și statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1)

[¶] Evaluat de către investigator utilizând RECIST 1.1

[#] Valoarea p unilaterală pe testare. H0: diferența în % = 0 comparativ cu H1: diferența în % > 0

^p Cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Un număr total de 32 pacienți cu vârsta ≥ 75 ani cu CPS PD-L1 ≥ 10 au fost înrolați în KEYNOTE-590 (18 în brațul de tratament cu pembrolizumab administrat în asociere și 14 în brațul de control). Datele privind eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie la această categorie de pacienți sunt prea limitate.

Figura 40: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-590, în cazul expresiei PD-L1 (CPS ≥ 10)

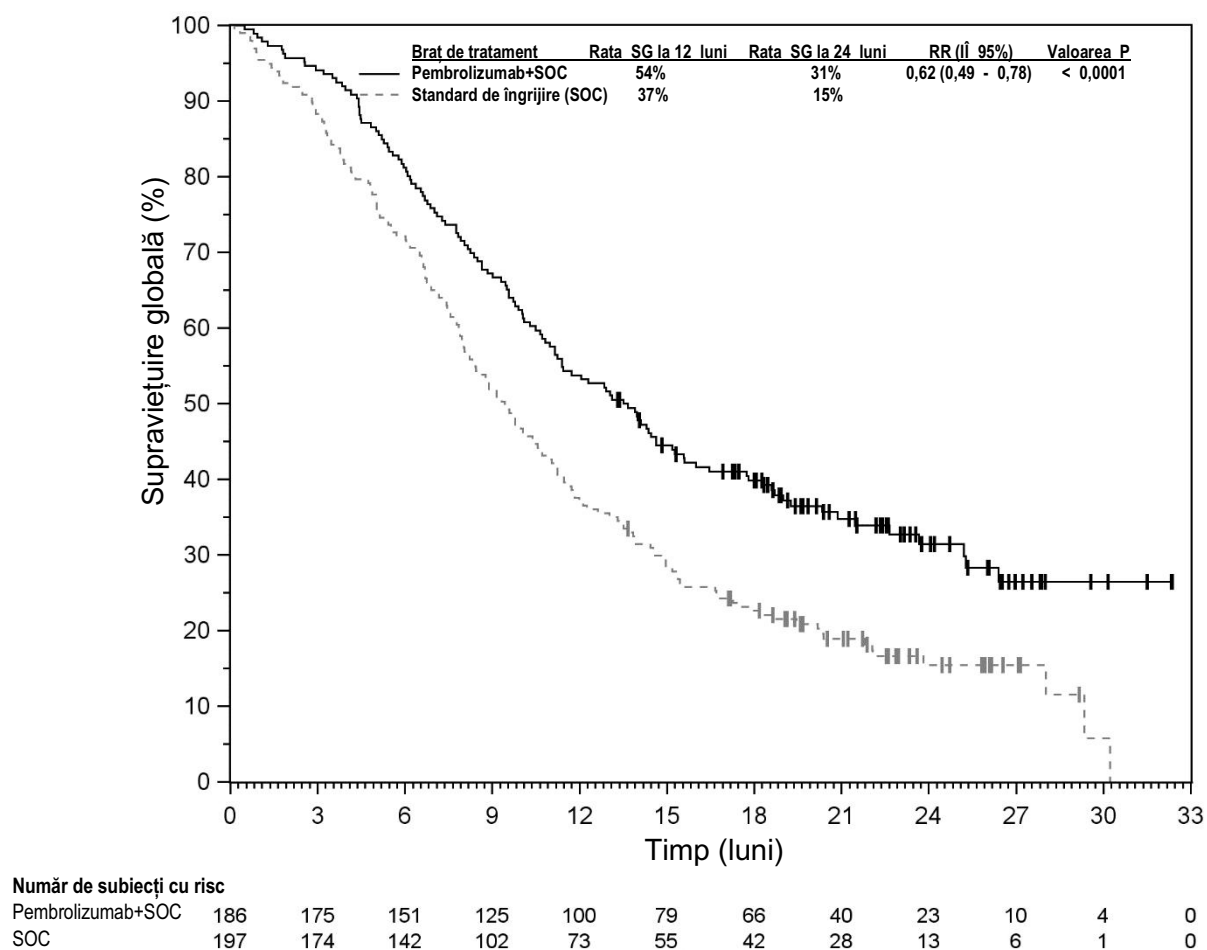
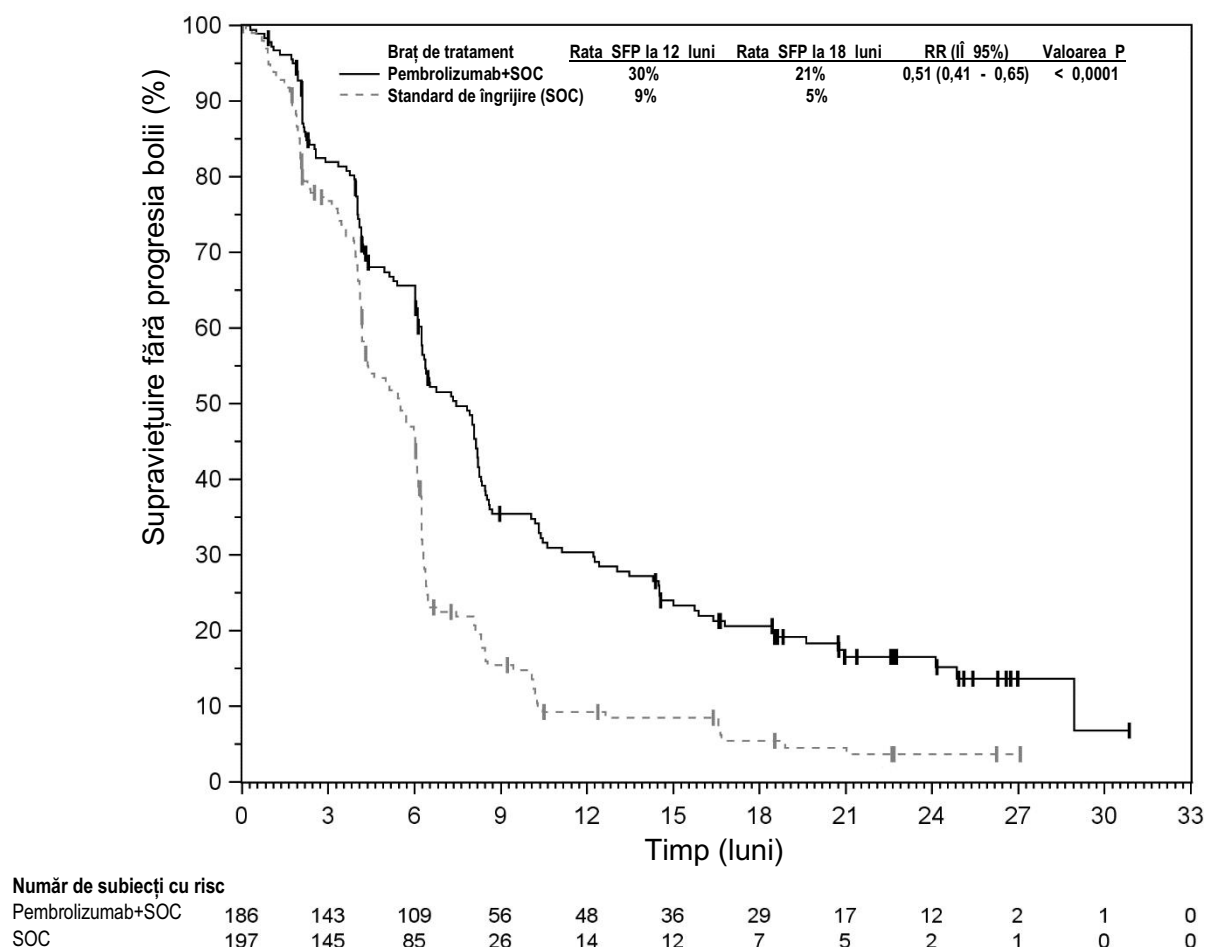


Figura 41: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-590, în cazul expresiei PD-L1 (CPS ≥ 10)



Cancer mamar triplu negativ

KEYNOTE-522: Studiu controlat efectuat cu tratament neoadjuvant și adjuvant, la pacienți cu cancer mamar triplu negativ local avansat, inflamator sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, a fost investigată în studiul KEYNOTE-522, randomizat, dublu-orb, multicentric, placebo-controlat. În cazul în care a fost indicat, pacienții au efectuat radioterapie adjuvantă înainte de sau concomitent cu administrarea ca adjuvant a pembrolizumab sau placebo. Criteriile cheie de eligibilitate pentru acest studiu au fost TNBC local avansat, inflamator sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență (dimensiunea tumorii > 1 cm, dar ≤ 2 cm în diametru, cu afectare ganglionară sau dimensiunea tumorii > 2 cm în diametru, indiferent de afectarea ganglionară), indiferent de expresia tumorală PD-L1. Pacienții cu boală autoimună activă care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili pentru studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul afectării ganglionare (pozitiv comparativ cu negativ), dimensiunea tumorii (T1/T2 comparativ cu T3/T4) și alegerea administrării de carboplatină (administrată la interval de 3 săptămâni comparativ cu săptămânal). Pacienții au fost

randomizați (în raport 2:1) pentru a li se administra prin perfuzie intravenoasă fie pembrolizumab, fie placebo:

- Patru cicluri de tratament neoadjuvant cu pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni sau placebo, în Ziua 1 a ciclurilor 1-4 ale schemei de tratament, în asociere cu:
 - Carboplatină
 - ASC 5 mg/ml și minut la interval de 3 săptămâni, în Ziua 1 a ciclurilor 1-4 ale schemei de tratament
sau ASC 1,5 mg/ml și minut în fiecare săptămână, în Zilele 1, 8 și 15 ale ciclurilor 1-4 ale schemei de tratament **și**
 - Paclitaxel 80 mg/m² în fiecare săptămână, în Zilele 1, 8 și 15 ale ciclurilor 1-4 ale schemei de tratament
- Urmate de patru cicluri suplimentare de tratament neoadjuvant cu pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni sau placebo, în Ziua 1 a ciclurilor 5-8 ale schemei de tratament, în asociere cu:
 - Doxorubicină 60 mg/m² **sau** epirubicină 90 mg/m² la interval de 3 săptămâni, în Ziua 1 a ciclurilor 5-8 ale schemei de tratament **și**
 - Ciclofosamidă 600 mg/m² la interval de 3 săptămâni, în Ziua 1 a ciclurilor 5-8 ale schemei de tratament
- După intervenția chirurgicală, au fost administrate 9 cicluri de tratament adjuvant cu pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni sau placebo.

Tratamentul cu pembrolizumab sau placebo a continuat până la finalizarea tratamentului (17 cicluri), progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, recurența bolii în faza adjuvantă sau apariția toxicității inacceptabile.

Un număr total de 1 174 pacienți au fost randomizați. Caracteristicile populației din studiu au fost: vârsta mediană 49 ani (interval: 22 până la 80); 11% cu vârsta de 65 ani sau peste; 99,9% femei; 64% de rasă caucaziană; 20% asiatici, 5% de rasă neagră și 2% amerindieni sau nativi din Alaska; status de performanță ECOG de 0 (87%) și de 1 (13%); 56% au fost în pre-menopauză și 44% au fost în post-menopauză; 7% au prezentat tumoră primară 1 (T1), 68% T2, 19% T3 și 7% T4; 49% au prezentat afectare ganglionară 0 (N0), 40% N1, 11% N2 și 0,2% N3; 1,4% dintre pacienți au avut cancer mamar inflamator; 75% dintre pacienți au fost în general în Stadiul II și 25% au fost în Stadiul III.

Criteriile duble principale de evaluare a eficacității au fost rata RCp și SFE. RCp a fost definit ca absența cancerului invaziv la nivelul sânului și ganglionilor limfatici (ypT0/Tis ypN0) și a fost evaluat, din perspectiva patologului local, prin analiză oarbă la momentul intervenției chirurgicale definitive. SFE a fost definită ca intervalul de timp de la randomizare până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente: progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, recurența locală sau la distanță, afecțiune malignă primară suplimentară sau decesul din orice cauză. Un criteriu secundar de evaluare a eficacității a fost SG.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a diferenței privind rata RCp la analiza primară pre-specificată a acestuia (n=602), ratele RCp au fost 64,8% (ÎI 95%: 59,9% - 69,5%) în brațul de tratament cu pembrolizumab și 51,2% (ÎI 95%: 44,1% - 58,3%) în brațul cu administrare placebo, cu o diferență asociată tratamentului administrat de 13,6% (ÎI 95%: 5,4% - 21,8%; Valoarea p 0,00055). Studiul a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă statistic a SFE la analiza intermediară pre-specificată a acestuia (durata mediană a perioadei de monitorizare pentru toți pacienții de 37,8 luni (interval: 2,7-48,0 luni), RR=0,63 (ÎI 95%: 0,48 - 0,82; Valoarea p 0,00031)). La o durată mediană a perioadei de monitorizare pentru toți pacienții de 73,1 luni (interval: 2,7-83,9 luni), studiul a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă statistic a SG.

Rezultatele raportate din analiza finală pre-specificată a RCp (n=1002) și criteriile cheie de evaluare a eficacității din analiza intermediară pre-specificată a SFE și SG la o durată mediană a perioadei de

monitorizare pentru toți pacienții de 73,1 luni (interval: 2,7-83,9 luni) sunt prezentate în Tabelul 45. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SFE și SG sunt ilustrate în Figurile 42 și 43.

Tabelul 45: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-522

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab în asociere cu Chimioterapie/Pembrolizumab	Placebo în asociere cu Chimioterapie/Placebo
RCp (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Număr de pacienți cu RCp	428	182
Rata RCp (%) (Î 95%)	64,0 (60,2 - 67,6)	54,7 (49,1 - 60,1)
Diferență asociată tratamentului administrat (%), estimată (Î 95%)†	9,2 (2,8 - 15,6)	
Valoarea p‡	0,00221	
SFE	n=784	n=390
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	159 (20,3%)	114 (29,2%)
Risc relativ (Î 95%)¶	0,65 (0,51 - 0,83)	
SG^b	n=784	n=390
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	115 (14,7%)	85 (21,8%)
Risc relativ (Î 95%)¶	0,66 (0,50 – 0,87)	
Valoarea p [#]	0,00150	

* Pe baza unei analize finale pre-specificate a RCp (comparativ cu un nivel de semnificație de 0,0028)

† Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen, stratificată în funcție de statusul afectării ganglionare, dimensiunea tumorii și alegerea administrării de carboplatină

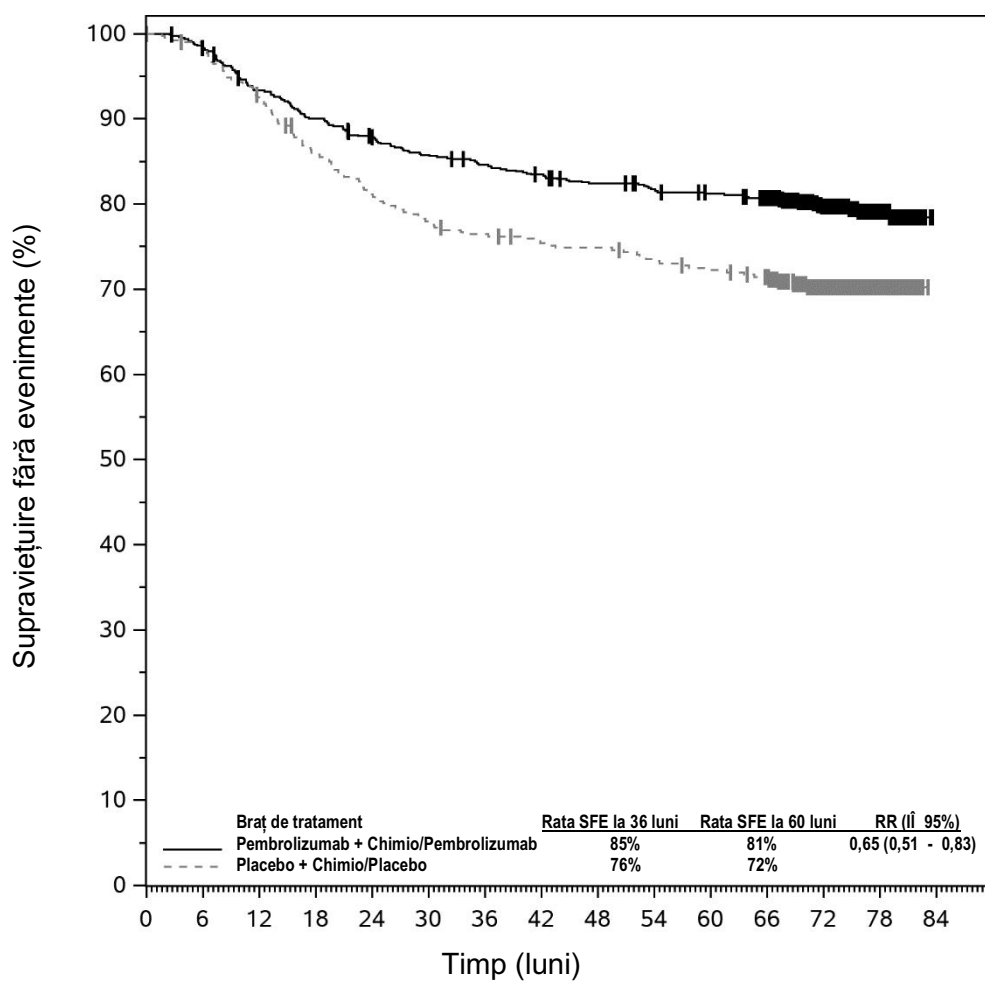
‡ Valoarea p unilaterală pe testare. H0: diferența în % = 0 comparativ cu H1: diferența în % > 0

¶ Pe baza modelului de regresie Cox utilizând metoda Efron de analiză a evenimentelor legate, cu tratamentul drept covariabilă, stratificat în funcție de statusul afectării ganglionare, dimensiunea tumorii și alegerea administrării de carboplatină

^b Pe baza unei analize intermediare pre-specificate a SG (comparativ cu un nivel de semnificație de 0,00503)

Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat în funcție de statusul afectării ganglionare, dimensiunea tumorii și alegerea administrării de carboplatină

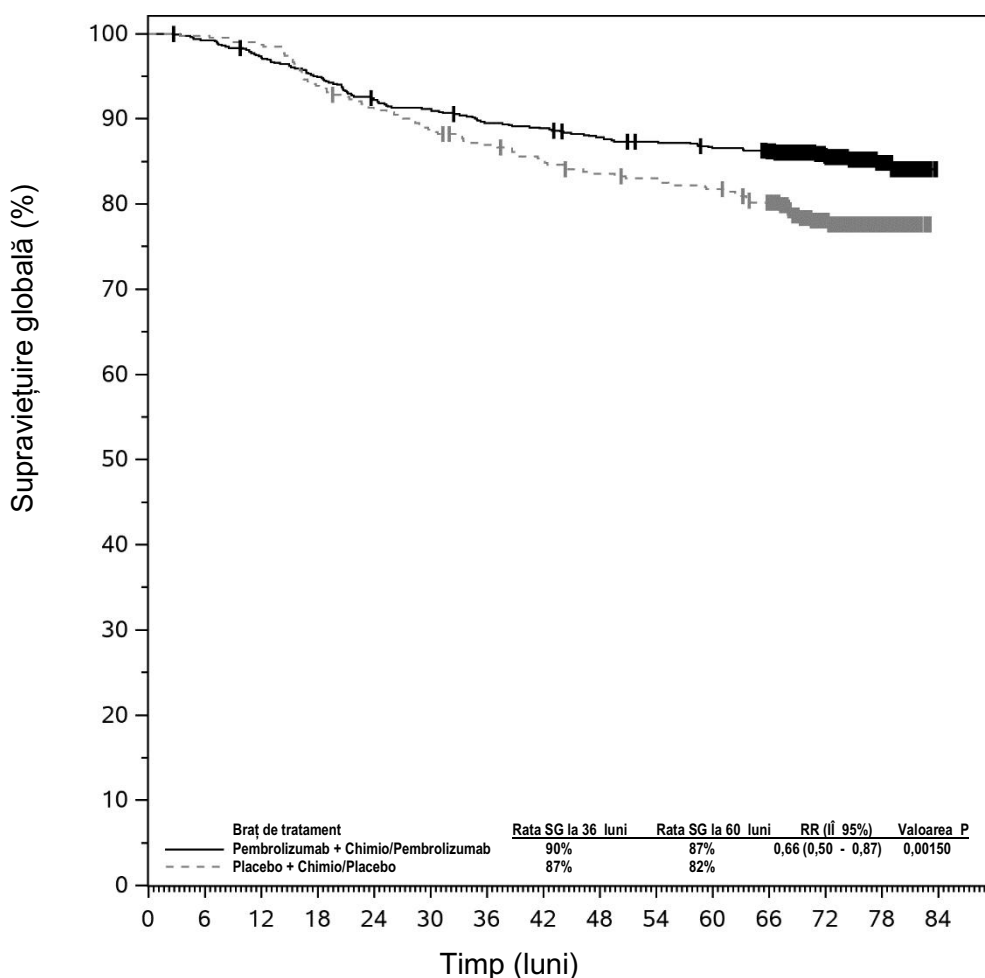
Figura 42: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără evenimente, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-522 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab + Chimio/Pembrolizumab	784	769	728	702	681	665	654	644	633	625	618	602	409	164	0
Placebo + Chimio/Placebo	390	382	358	330	312	300	293	287	285	278	273	264	178	76	0

Figura 43: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-522 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab + Chimio/Pembrolizumab	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0
Placebo + Chimio/Placebo	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0

KEYNOTE-355: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienți cu TNBC, netratați anterior pentru boala metastatică

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu paclitaxel, nab-paclitaxel sau gemcitabină și carboplatină a fost investigată în KEYNOTE-355, un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, placebo-controlat. Criteriile cheie de eligibilitate au fost TNBC local recurent nerezecabil sau metastatic, indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1, netratat anterior cu chimioterapie în stadiu avansat. Pacienții cu boală autoimună activă care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de tratamentul chimioterapic (paclitaxel sau nab-paclitaxel comparativ cu gemcitabină și carboplatină), expresia tumorală PD-L1 (CPS ≥ 1 comparativ cu CPS < 1) și tratamentul anterior cu aceeași clasă de chimioterapie administrată ca neoadjuvant (da comparativ cu nu). Pacienții au fost randomizați (în raport 2:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament, pentru a li se administra prin perfuzie intravenoasă:

- Pembrolizumab 200 mg în Ziua 1 la interval de 3 săptămâni în asociere cu nab-paclitaxel 100 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 la interval de 28 zile, sau paclitaxel 90 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 la interval de 28 zile, sau gemcitabină 1 000 mg/m² și carboplatină ASC 2 mg/ml și minut în Zilele 1 și 8 la interval de 21 zile.
- Placebo în Ziua 1 la interval de 3 săptămâni în asociere cu nab-paclitaxel 100 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 la interval de 28 zile, sau paclitaxel 90 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 la interval de 28 zile.

interval de 28 zile, sau gemcitabină 1 000 mg/m² și carboplatină ASC 2 mg/ml și minut în Zilele 1 și 8 la interval de 21 zile.

Tratamentul cu pembrolizumab sau placebo, ambele în asociere cu chimioterapie, a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST 1.1, conform determinării investigatorului, până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni. Chimioterapia a putut continua în funcție de standardul de îngrijire. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, administrarea pembrolizumab a fost permisă după confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la săptămânile 8, 16 și 24, apoi la interval de 9 săptămâni pe parcursul primului an și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul celor 847 pacienți randomizați în KEYNOTE-355, 636 (75%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 și 323 (38%) au avut expresia tumorală PD-L1 cu un CPS ≥ 10 , utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Caracteristicile inițiale ale celor 323 pacienți cu expresia tumorală PD-L1 cu un CPS ≥ 10 au inclus: vârsta mediană de 53 ani (interval: 22 până la 83); 20% cu vârsta de 65 ani sau peste; 100% femei; 69% de rasă caucaziană, 20% asiatici și 5% de rasă neagră; status de performanță ECOG de 0 (61%) și de 1 (39%); 67% au fost în post-menopauză; 3% au avut antecedente de metastaze cerebrale; și 20% au avut un interval de < 12 luni fără boală.

Criteriile duble principale de evaluare a eficacității au fost SFP pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1 și SG. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP la analiza intermediară pre-specificată a acestuia (RR 0,65; ÎI 95% 0,49 - 0,86; Valoarea p 0,0012) și a SG la analiza finală, pentru pacienții având expresia tumorală PD-L1 cu un CPS ≥ 10 randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie comparativ cu placebo administrat în asociere cu chimioterapie. Tabelul 46 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității, iar Figurile 44 și 45 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SFP și SG pe baza analizei finale cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 20,2 luni (interval: 0,3 până la 53,1 luni) pentru pacienții având expresia tumorală PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .

Tabelul 46: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-355, la pacienții cu un CPS ≥ 10

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie* n=220	Placebo în asociere cu chimioterapie* n=103
SFP†		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	144 (65%)	81 (79%)
Risc relativ‡ (ÎI 95%)	0,66 (0,50 - 0,88)	
Valoarea p§	0,0018	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	9,7 (7,6 - 11,3)	5,6 (5,3 - 7,5)
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	155 (70%)	84 (82%)
Risc relativ‡ (ÎI 95%)	0,73 (0,55 - 0,95)	
Valoarea p¶	0,0093	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	23,0 (19,0 - 26,3)	16,1 (12,6 - 18,8)
Rata răspunsului obiectiv†		
RRO % (ÎI 95%)	53% (46 - 59)	41% (31 - 51)
Răspuns complet	17%	14%
Răspuns parțial	35%	27%
Durata răspunsului†		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	12,8 (1,6+ - 45,9+)	7,3 (1,5 - 46,6+)
% cu durată ≥ 6 luni#	82%	60%
% cu durată ≥ 12 luni#	56%	38%

* Chimioterapie: paclitaxel, nab-paclitaxel sau gemcitabină și carboplatină

† Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

‡ Pe baza modelului de regresie Cox utilizând metoda Efron de analiză a evenimentelor legate, cu tratamentul drept covariabilă, stratificat în funcție de chimioterapia de studiu (taxan comparativ cu gemcitabină și carboplatină) și tratamentul anterior cu aceeași clasă de chimioterapie administrată ca neoadjuvant (da comparativ cu nu)

§ Valoarea p nominală pe baza testului log-rank stratificat în funcție de chimioterapia de studiu (taxan comparativ cu gemcitabină și carboplatină) și tratamentul anterior cu aceeași clasă de chimioterapie administrată ca neoadjuvant (da comparativ cu nu). La analiza intermediară pre-specificată a SFP (durată mediană a perioadei de monitorizare de 19,2 luni), a fost obținută o superioritate semnificativă statistic pentru SFP la compararea administrării pembrolizumab/chimioterapie cu placebo/chimioterapie, Valoarea p de 0,0012

¶ Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat în funcție de chimioterapia de studiu (taxan comparativ cu gemcitabină și carboplatină) și tratamentul anterior cu aceeași clasă de chimioterapie administrată ca neoadjuvant (da comparativ cu nu). Rezultatele privind SG au atins limita de eficacitate pre-specificată de 0,0113 pentru semnificația statistică

Din metoda limită de produs (Kaplan-Meier) pentru datele cenzurate

+ Indică faptul că nu există o boală progresivă până la momentul ultimei evaluări a bolii

Figura 44: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-355, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 10)

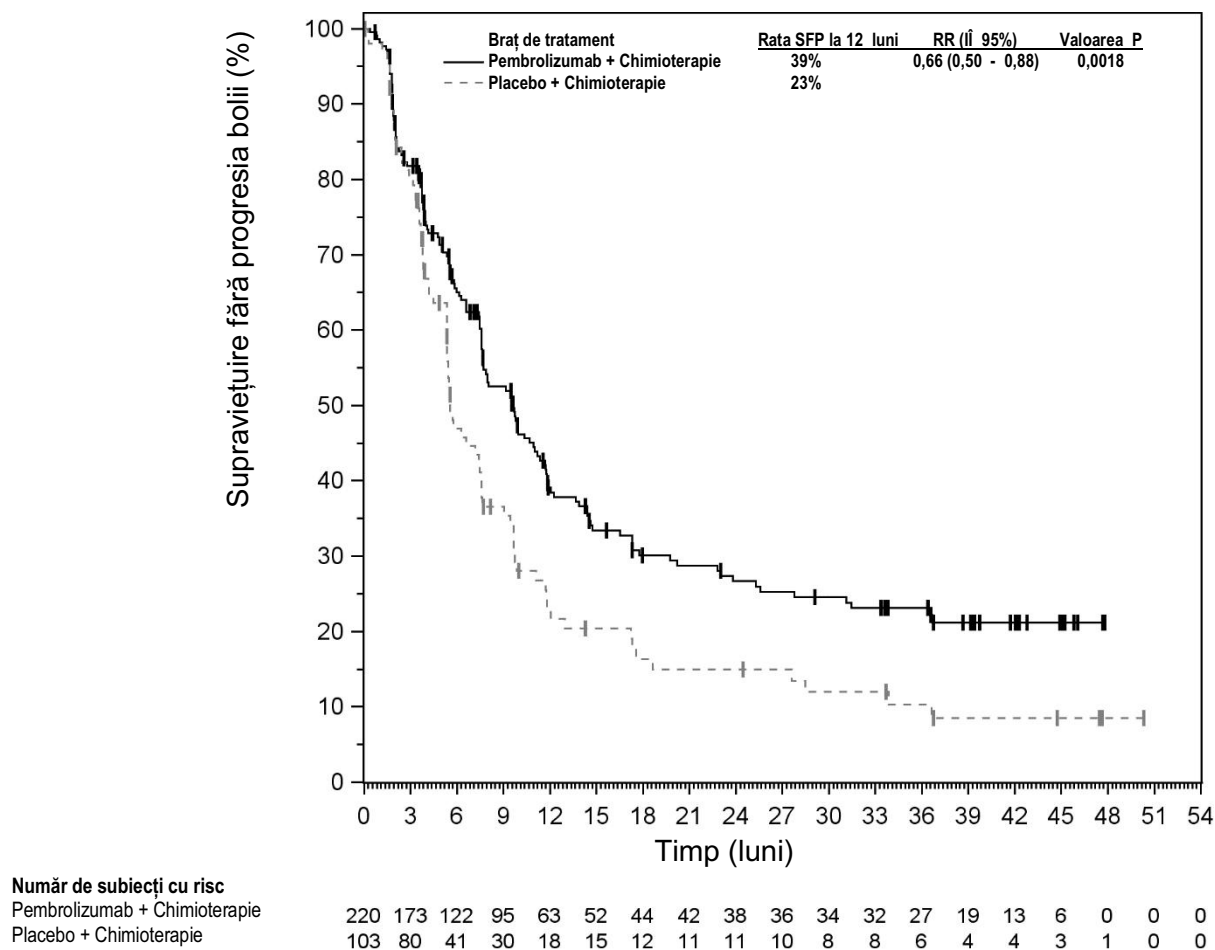
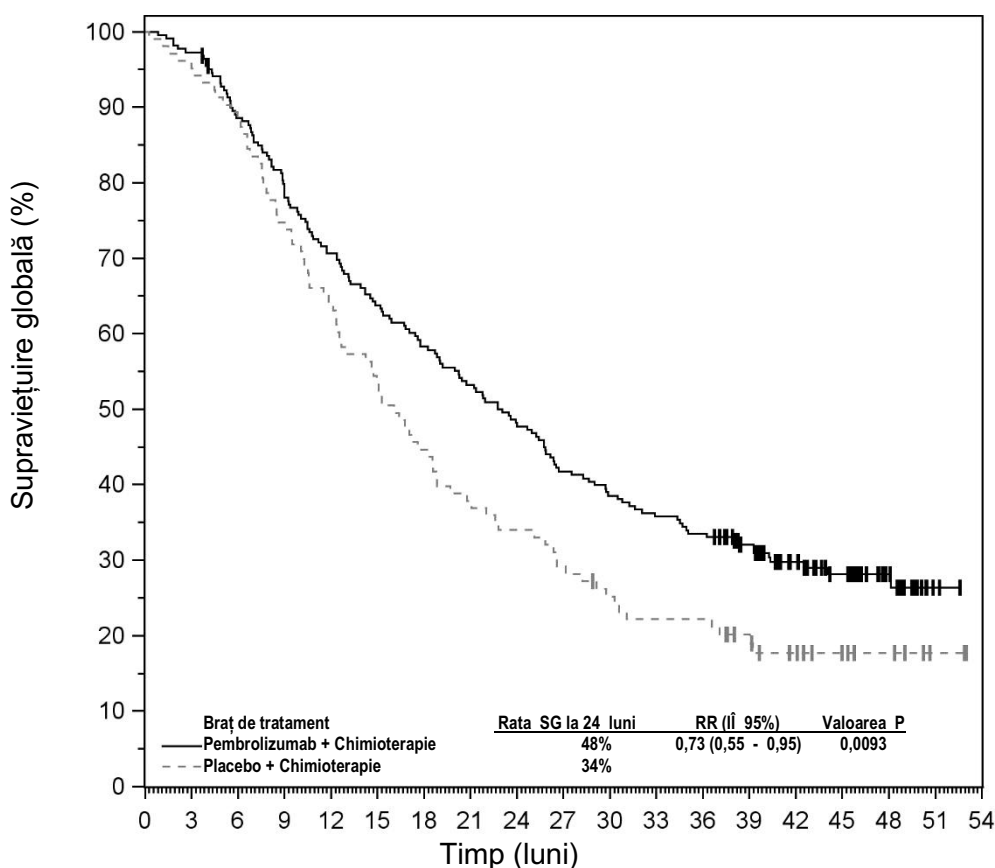


Figura 45: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-355, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 10)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab + Chimioterapie
Placebo + Chimioterapie

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

Carcinom endometrial

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere, pentru tratamentul pacienților cu CE primar avansat sau recurent

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu paclitaxel și carboplatină a fost investigată în KEYNOTE-868 (NRG-GY018), un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la 810 pacienți cu carcinom endometrial avansat sau recurent, inclusiv cei cu tumori dMMR și pMMR. Pacienților nu li s-a administrat tratament sistemic anterior sau li s-a administrat anterior chimioterapie ca tratament adjuvant. Pacienții cărora li s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă au fost eligibili dacă intervalul acestora fără administrarea chimioterapiei a fost de cel puțin 12 luni. Pacienții cu sarcom endometrial, inclusiv carcinosarcom, sau pacienții cu boală autoimună activă sau o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul MMR, statusul de performanță ECOG (0 sau 1, comparativ cu 2) și administrarea anterioară de chimioterapie adjuvantă. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni, paclitaxel 175 mg/m² și carboplatină ASC 5 mg/ml și minut timp de 6 cicluri, urmate de pembrolizumab 400 mg la interval de 6 săptămâni timp de până la 14 cicluri.
- Placebo la interval de 3 săptămâni, paclitaxel 175 mg/m² și carboplatină ASC 5 mg/ml și minut timp de 6 cicluri, urmate de placebo la interval de 6 săptămâni timp de până la 14 cicluri.

Toate medicamentele de studiu au fost administrate sub forma unei perfuzii intravenoase în Ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament. Tratamentul a continuat până la confirmarea progresiei bolii, apariția toxicității inacceptabile sau timp de maxim 20 cicluri (până la aproximativ 24 luni). Pacienților cu boală cuantificabilă care au avut boală stabilă definită pe baza RECIST sau răspuns parțial la finalizarea ciclului 6 li s-a permis să continue să li se administreze paclitaxel și carboplatină în asociere cu pembrolizumab sau placebo timp de până la 10 cicluri, conform determinării investigatorului. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni pe parcursul primelor 9 luni și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul celor 810 pacienți randomizați, 222 (27%) au avut status tumoral dMMR și 588 (73%) au avut status tumoral pMMR.

Caracteristicile populației dMMR au fost: vârsta mediană de 66 ani (interval: 37 până la 86), 55% cu vârsta de 65 ani sau peste; 79% de rasă caucaziană, 9% de rasă neagră și 3% asiatici; 5% hispanici sau latini; 64% cu status de performanță ECOG de 0, 33% cu status de performanță ECOG de 1 și 3% cu status de performanță ECOG de 2; 61% au avut afecțiune recurentă și 39% au avut afecțiune primară sau persistentă; la 5% s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă și la 43% s-a efectuat anterior radioterapie. Subtipurile histologice au fost carcinom endometrioid (24% gradul 1, 43% gradul 2 și 14% gradul 3), adenocarcinom nespecificat altfel (NOS - *Not Otherwise Specified*) (11%) și altele (8% incluzând diferențiat/nediferențiat, seros și mixt epitelial).

Caracteristicile populației pMMR au fost: vârsta mediană de 66 ani (interval: 29 până la 94), 54% cu vârsta de 65 ani sau peste; 72% de rasă caucaziană, 16% de rasă neagră și 5% asiatici; 6% hispanici sau latini; 67% cu status de performanță ECOG de 0, 30% cu status de performanță ECOG de 1 și 3% cu status de performanță ECOG de 2; 56% au avut afecțiune recurentă și 44% au avut afecțiune primară sau persistentă; la 26% s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă și la 41% s-a efectuat anterior radioterapie. Subtipurile histologice au fost carcinom endometrioid (17% gradul 1, 19% gradul 2 și 16% gradul 3), seros (26%), adenocarcinom NOS (10%), carcinom cu celule clare (7%) și altele (5% incluzând mixt epitelial și diferențiat/nediferențiat).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFP, pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST 1.1, la populațiile dMMR și pMMR. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus SG, RRO și durata răspunsului, la populațiile dMMR și pMMR. Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SFP pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu administrarea placebo în asociere cu chimioterapie, la ambele populații dMMR și pMMR. Durata mediană a perioadei de monitorizare a fost de 13,6 luni (interval: 0,6 până la 39,4 luni) și de 8,7 luni (interval: 0,1 până la 37,2 luni), la populațiile dMMR și respectiv pMMR. Criteriul final de evaluare SG nu a fost evaluat oficial în cadrul controlului multiplicității. Rezultatele privind SG nu au fost definitive. Rezultatele de eficacitate în funcție de statusul MMR sunt prezentate în Tabelul 47. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SFP în funcție de statusul MMR sunt ilustrate în Figurile 46 și respectiv 47.

Tabelul 47: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Criteriu final de evaluare	Populația dMMR		Populația pMMR	
	Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie* n=110	Placebo în asociere cu chimioterapie* n=112	Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie* n=294	Placebo în asociere cu chimioterapie* n=294
SFP				
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	NR (30,7 - NR)	8,3 (6,5 - 12,3)	13,1 (10,6 - 19,5)	8,7 (8,4 - 11,0)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,34 (0,22 - 0,53)		0,57 (0,44 - 0,74)	
Valoarea p‡	< 0,0001		< 0,0001	
SG				
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	NR (NR - NR)	NR (NR - NR)	28,0 (21,4 - NR)	27,4 (19,5 - NR)
Risc relativ† (ÎÎ 95%)	0,55 (0,25 - 1,19)		0,79 (0,53 - 1,17)	
Rata răspunsului obiectiv				
Număr de participanți cu boală cuantificabilă la momentul inițial	n=95	n=95	n=220	n=235
RRO¶ % (ÎÎ 95%)	78% (68 - 86)	69% (59 - 79)	61% (55 - 68)	51% (45 - 58)
Durata răspunsului				
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (0,0+ - 33,0+)	4,4 (0,0+ - 32,8+)	7,1 (0,0+ - 32,8+)	6,4 (0,0+ - 20,1+)

* Chimioterapie (paclitaxel și carboplatină)

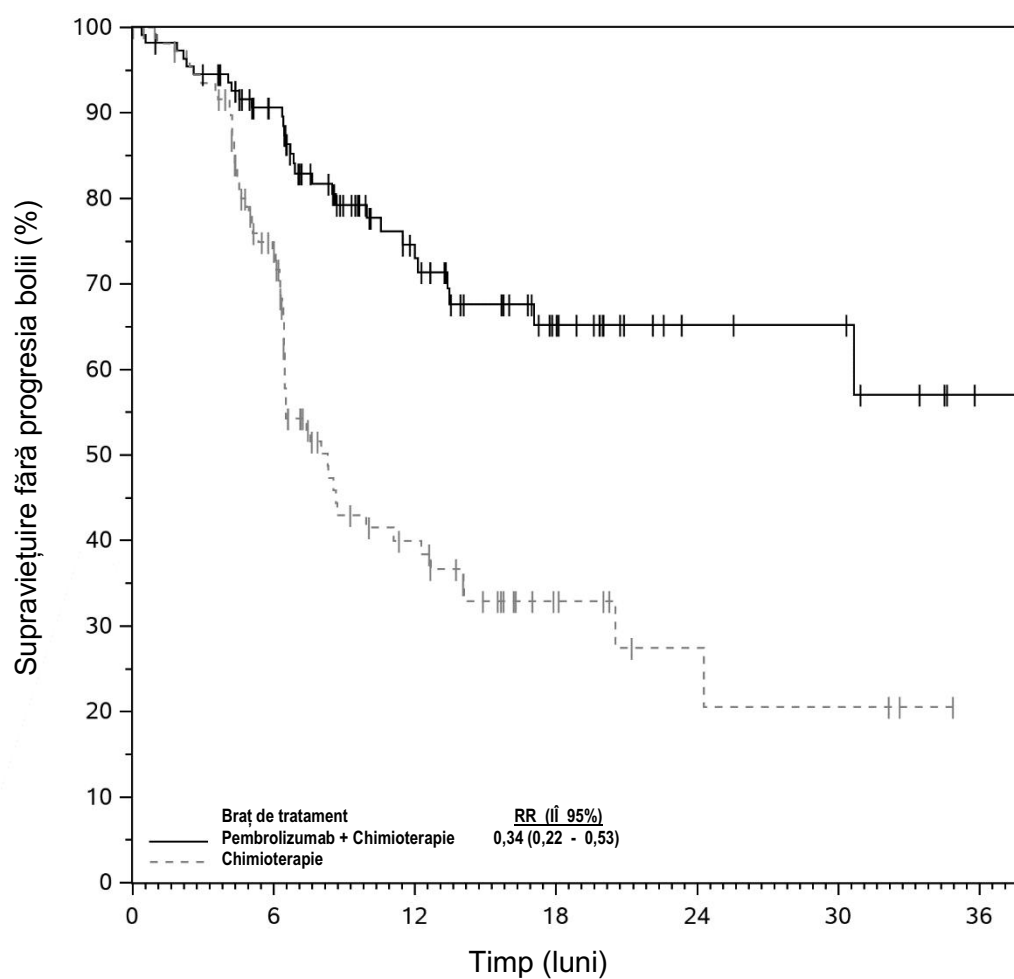
† Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

‡ Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat (comparativ cu o limită alfa de 0,00207 pentru dMMR și de 0,00116 pentru pMMR)

¶ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

NR = Nu a fost atinsă

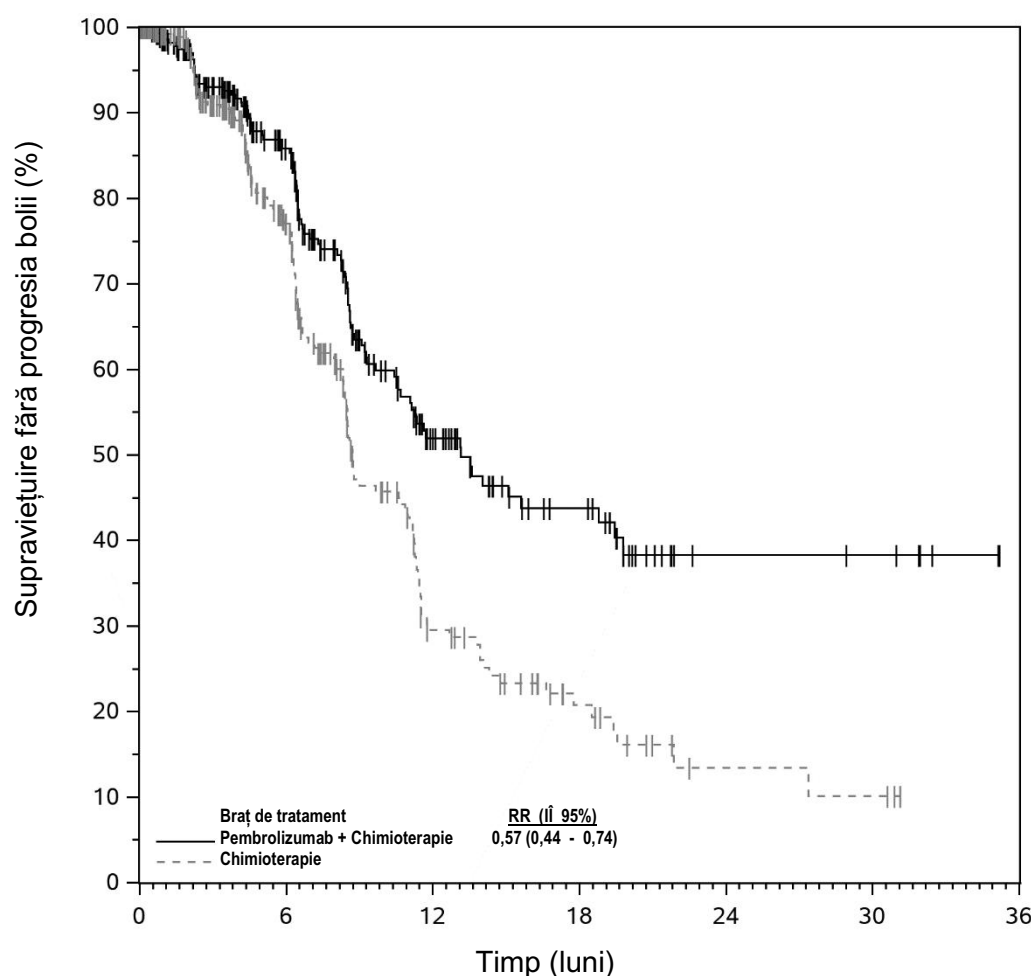
Figura 46: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii în studiul KEYNOTE-868 (NRG-GY018), la populația dMMR



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab + Chimioterapie	110	85	45	24	10	9	2
Chimioterapie	112	69	25	9	4	3	0

Figura 47: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii în studiul KEYNOTE-868 (NRG-GY018), la populația pMMR



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab + Chimioterapie	294	162	57	29	7	6	0
Chimioterapie	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienți cu CE avansat, tratați anterior cu chimioterapie sistemică

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu lenvatinib a fost investigată în KEYNOTE-775, un studiu randomizat, multicentric, deschis, controlat activ, efectuat la pacienți cu CE avansat, care au fost tratați anterior cu cel puțin o schemă de chimioterapie pe bază de săruri de platină, indiferent de setarea administrării acesteia, inclusiv administrată ca neoadjuvant și adjuvant. Participanților li s-au putut administra în total până la 2 tratamente care conțin săruri de platină, atâta timp cât unul a fost administrat ca tratament neoadjuvant sau adjuvant. Studiul a exclus pacienții cu sarcom endometrial, carcinosarcom, fistulă de grad ≥ 3 preexistentă, TA necontrolată ($> 150/90$ mmHg), afectare cardiovasculară semnificativă sau prezența unui eveniment cardiovascular în ultimele 12 luni, sau pacienții care au avut boală autoimună activă sau o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul MMR (dMMR sau pMMR [competență de reparare a nepotrivirii AND-ului - *mismatch repair proficient*]), utilizând un test IHC validat. Categoria pMMR a fost stratificată în continuare în funcție de statusul de performanță ECOG, regiunea geografică și antecedente de radioterapie la nivel pelvin. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- pembrolizumab 200 mg administrat intravenos la interval de 3 săptămâni în asociere cu lenvatinib 20 mg administrat oral, o dată pe zi.
- alegerea investigatorului constând fie în doxorubicină 60 mg/m² la interval de 3 săptămâni, fie în paclitaxel 80 mg/m² săptămânal, 3 săptămâni cu administrare/1 săptămână pauză a administrării.

Tratamentul cu pembrolizumab și lenvatinib a continuat până la confirmarea progresiei bolii pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1, până la apariția toxicității inacceptabile, sau pentru pembrolizumab o perioadă de maxim 24 luni. În cazul în care pacientul a fost considerat de către investigatorul care administrează tratamentul ca obținând un beneficiu clinic și tratamentul a fost tolerat, administrarea tratamentului din studiu a fost permisă și după confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST. La un număr total de 121/411 (29%) dintre pacienții tratați cu pembrolizumab și lenvatinib s-a administrat tratament de studiu care a continuat după confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST. Durata mediană a tratamentului administrat după confirmarea progresiei bolii a fost de 2,8 luni. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 8 săptămâni.

Un număr total de 827 pacienți au fost înrolați și randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu lenvatinib (n=411) sau doxorubicină (n=306) sau paclitaxel (n=110), conform alegerii investigatorului. Caracteristicile inițiale ale acestor pacienți au fost: vârsta mediană de 65 ani (interval: 30 până la 86); 50% cu vârsta de 65 ani sau peste; 61% de rasă caucaziană, 21% asiatici și 4% de rasă neagră; status de performanță ECOG de 0 (59%) sau de 1 (41%) și 84% cu status tumoral pMMR, iar 16% cu status tumoral dMMR. Subtipurile histologice au fost carcinom endometrioid (60%), seros (26%), carcinom cu celule clare (6%), mixt (5%) și altele (3%). Tuturor celor 827 dintre acești pacienți li s-a administrat tratament sistemic anterior pentru CE: 69% au avut unul, 28% au avut două și 3% au avut trei sau mai multe tratamente sistemice anterioare. La 37% dintre pacienți s-a administrat doar tratament anterior neoadjuvant sau adjuvant.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus RRO, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. La analiza intermediară pre-specificată, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 11,4 luni (interval: 0,3 până la 26,9 luni), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și SFP. Analiza finală pre-specificată a SG, cu o durată a perioadei de monitorizare suplimentară de aproximativ 16 luni de la analiza intermediară (durată mediană globală a perioadei de monitorizare de 14,7 luni [interval: 0,3 până la 43 luni]) a fost efectuată fără ajustarea multiplicității. Rezultatele de eficacitate în funcție de subgrupurile MMR au fost în concordanță cu rezultatele generale ale studiului. Rezultatele privind SFP, RRO și durata răspunsului la analiza intermediară și rezultatele privind SG la analiza finală sunt prezentate în Tabelul 48. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG la analiza finală și SFP la analiza intermediară sunt ilustrate în Figurile 48 și respectiv 49.

Tabelul 48: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-775

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni Lenvatinib n=411	Chimioterapie* n=416
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	276 (67%)	329 (79%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	18,7 (15,6 - 21,3)	11,9 (10,7 - 13,3)
Risc relativ [†] (Î 95%)	0,65 (0,55 - 0,77)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
SFP^b		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	281 (68%)	286 (69%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	7,2 (5,7 - 7,6)	3,8 (3,6 - 4,2)
Risc relativ [†] (Î 95%)	0,56 (0,47 - 0,66)	
Valoarea p [‡]	< 0,0001	
Rata răspunsului obiectiv^b		
RRO [§] % (Î 95%)	32% (27 - 37)	15% (11 - 18)
Răspuns complet	7%	3%
Răspuns parțial	25%	12%
Valoarea p [¶]	< 0,0001	
Durata răspunsului^b		
Durata mediană exprimată în luni [#] (interval)	14,4 (1,6+ - 23,7+)	5,7 (0,0+ - 24,2+)

* Doxorubicină sau Paclitaxel

[†] Pe baza modelului stratificat de regresie Cox

^b Valoarea p nominală unilaterală pentru analiza finală, pe baza testului log-rank stratificat. La analiza intermediară pre-specificată a SG, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 11,4 luni (interval: 0,3 până la 26,9 luni), a fost obținută o superioritate semnificativă statistic pentru SG la compararea administrării pembrolizumab în asociere cu lenvatinib cu administrarea de chimioterapie (RR: 0,62 [Î 95%: 0,51 - 0,75] Valoarea p < 0,0001)

^B La analiza intermediară pre-specificată

[‡] Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat

[§] Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

[¶] Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen, stratificat în funcție de statusul MMR, statusul de performanță ECOG, regiunea geografică și antecedente de radioterapie la nivel pelvin

[#] Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 48: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-775 (populația cu intenție de tratament)

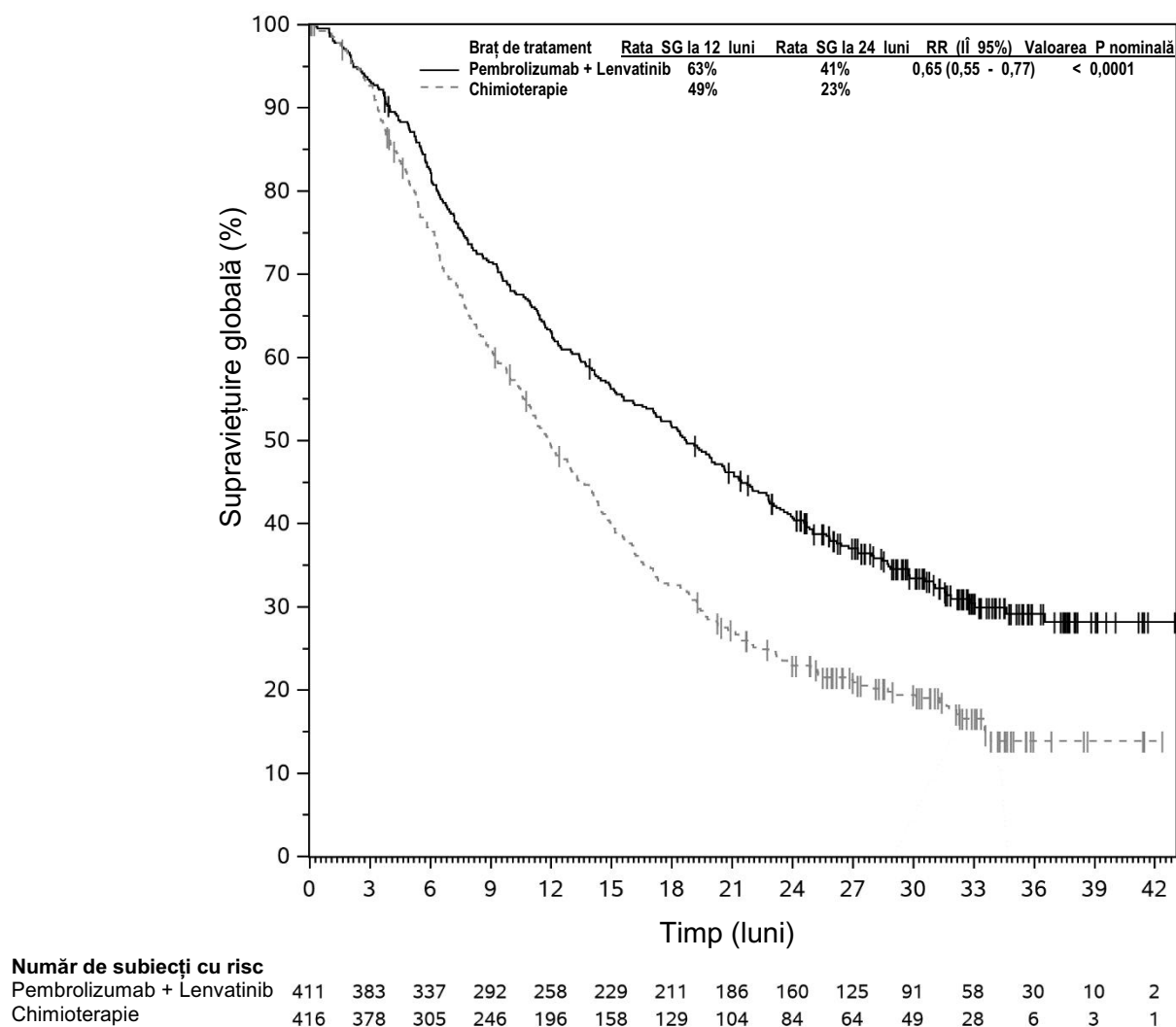
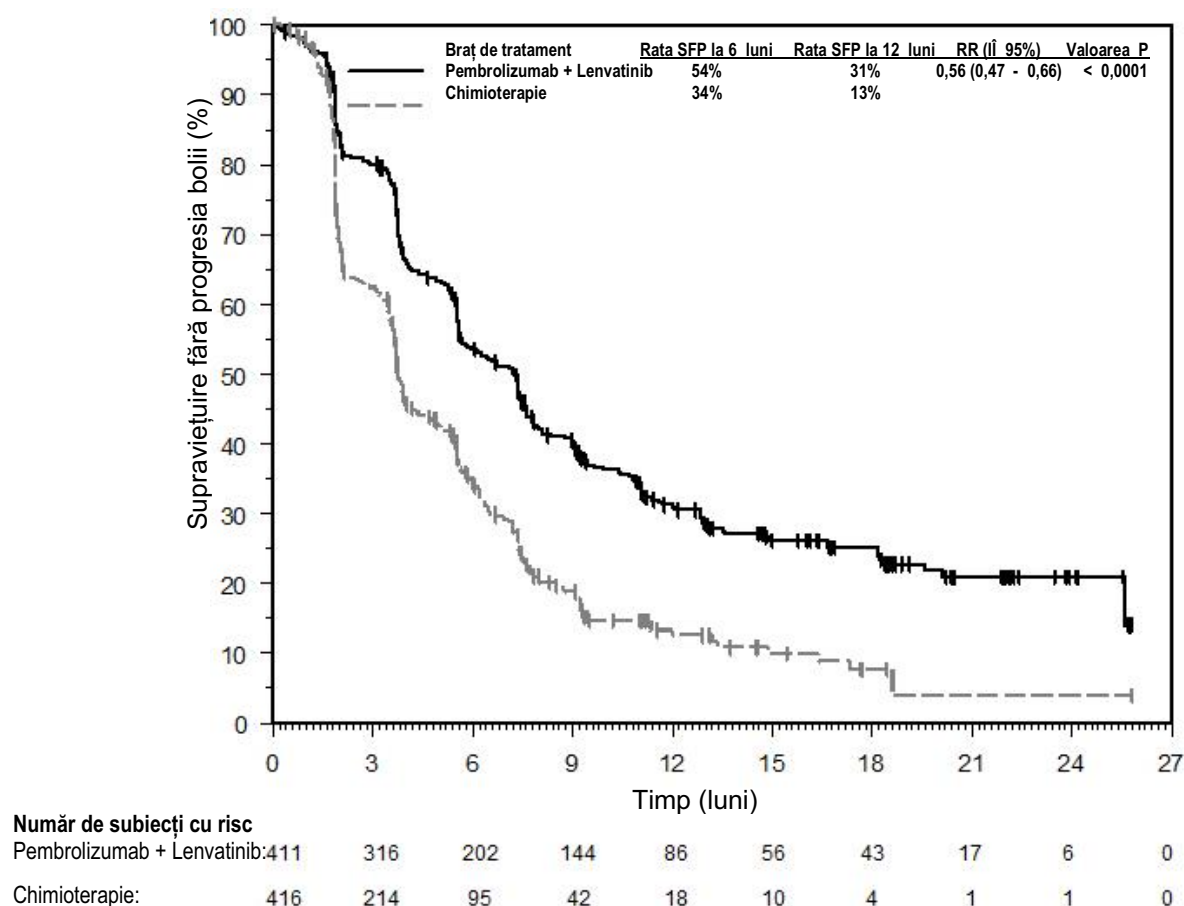


Figura 49: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-775 (populația cu intenție de tratament)



Cancer cervical

KEYNOTE-A18: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere cu CRT la pacienți cu cancer cervical local avansat

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu cisplatină și radioterapie cu fascicul extern (EBRT - *external beam radiation therapy*), urmată de brahiterapie (BT), a fost investigată în KEYNOTE-A18, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, care a inclus 1 060 pacienți cu cancer cervical local avansat, cărora nu li s-a efectuat anterior nicio intervenție chirurgicală definitivă, radioterapie sau nu li s-a administrat tratament sistemic pentru cancerul cervical. Au fost 601 pacienți cu Stadiul III - IVA (diseminare tumorală la nivelul vaginului inferior cu sau fără extensie în peretele lateral pelvin sau hidronefroză/rinichi nefuncțional sau s-a răspândit la organele pelvine adiacente) conform stadializării FIGO (Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică) 2014, fie cu boală ganglionară pozitivă, fie cu boală ganglionară negativă și 459 pacienți cu Stadiul IB2 - IIB (leziuni tumorale > 4 cm sau leziuni vizibile clinic care s-au răspândit dincolo de uter, dar nu s-au extins în peretele pelvin sau la treimea inferioară a vaginului) conform stadializării FIGO 2014, cu boală ganglionară pozitivă. Pacienții cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de tipul planificat de EBRT (radioterapie cu intensitate modulată [IMRT - *Intensity-modulated radiation therapy*] sau terapie cu arc modulată volumetric [VMAT - *volumetric modulated arc therapy*] comparativ cu non-IMRT și non-VMAT), stadiul cancerului cervical la screening (Stadiul IB2 - IIB comparativ cu Stadiul III - IVA, conform stadializării FIGO 2014) și doza totală planificată de radioterapie ([doza EBRT + BT] de < 70 Gy comparativ cu ≥ 70 Gy, în funcție de doza echivalentă [EQD2]). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre cele două brațe de tratament:

- Pembrolizumab 200 mg intravenos la interval de 3 săptămâni (5 cicluri) concomitent cu cisplatină 40 mg/m² intravenos săptămânal (5 cicluri, o a șasea perfuzie opțională ar putea

- fi administrată conform practicii locale) și radioterapie (EBRT urmată de BT), urmate de pembrolizumab 400 mg intravenos la interval de 6 săptămâni (15 cicluri).
- Placebo intravenos la interval de 3 săptămâni (5 cicluri) concomitent cu cisplatină 40 mg/m² intravenos săptămânal (5 cicluri, o a șasea perfuzie opțională ar putea fi administrată conform practicii locale) și radioterapie (EBRT urmată de BT), urmate de placebo intravenos la interval de 6 săptămâni (15 cicluri).

Tratamentul a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST v1.1, conform determinării investigatorului sau până la apariția toxicității inacceptabile. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 12 săptămâni pe parcursul primilor doi ani, la interval de 24 săptămâni în anul 3, iar ulterior anual.

În rândul celor 601 pacienți cu boală în Stadiul III - IVA conform stadializării FIGO 2014, incluși în KEYNOTE-A18, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană de 51 ani (interval: 22 până la 87), 16% cu vârsta de 65 ani sau peste; 36% de rasă caucaziană, 1% de rasă neagră, 34% asiatici, 38% hispanici sau latini; 68% cu status de performanță ECOG de 0 și 32% cu status de performanță ECOG de 1; 93% cu CPS $\geq$ 1; 71% au avut ganglioni limfatici pelvieni pozitivi și/sau para-aortici pozitivi, 29% nu au avut nici ganglioni limfatici pelvieni pozitivi, nici ganglioni limfatici para-aortici pozitivi, 86% EBRT tip IMRT sau VMAT, 90% $\geq$ 70 Gy (EQD2). Un procent de 84% au avut carcinom cu celule scuamoase și 16% au avut histologie non-scuamoasă.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP (pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST v1.1 sau confirmării histopatologice) și SG. Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SFP [0,70 (Î 95% 0,55 - 0,89; Valoarea p de 0,0020)] din prima analiză intermediară pre-specificată și ale SG [0,67 (Î 95% 0,50 - 0,90; Valoarea p de 0,0040)] din cea de-a doua analiză intermediară pre-specificată, în populația generală, pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu CRT comparativ cu administrarea placebo în asociere cu CRT. Tabelul 49 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității din cea de-a doua analiză intermediară pre-specificată, la pacienții cu boală în Stadiul III - IVA conform stadializării FIGO 2014, cu durata mediană a perioadei de monitorizare de 26,6 luni (interval: 0,9 până la 41,7 luni). La pacienții cu boală în Stadiul III - IVA conform stadializării FIGO 2014, curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP pe baza acestei analize sunt ilustrate în Figurile 50 și respectiv 51.

Tabelul 49: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-A18 pentru pacienții cu cancer cervical Stadiul III - IVA conform stadializării FIGO 2014

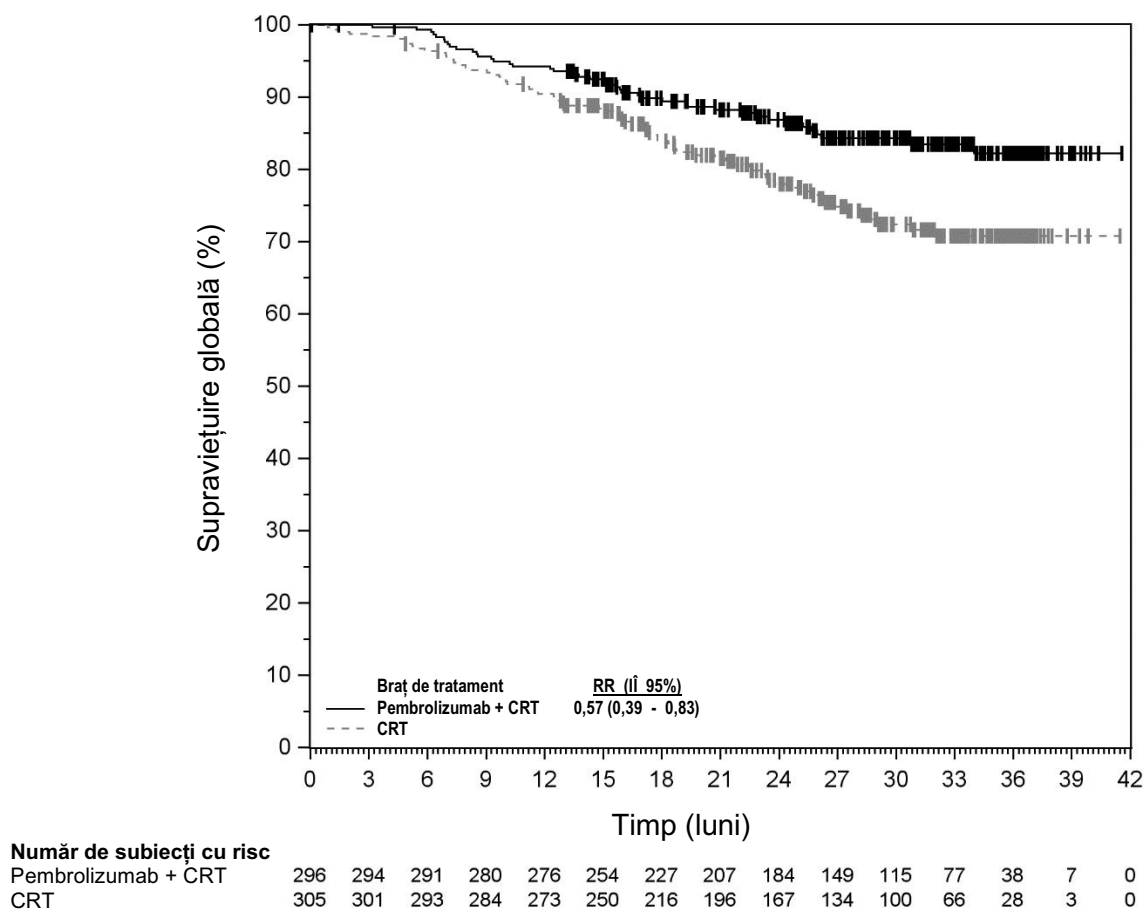
Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni și 400 mg la interval de 6 săptămâni în asociere cu CRT n=296	Placebo în asociere cu CRT n=305
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	43 (15%)	73 (24%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	NR (NR - NR)	NR (NR - NR)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,57 (0,39 - 0,83)	
SFP evaluat de către investigator		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	79 (27%)	125 (41%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	NR (NR - NR)	NR (26,3 - NR)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,57 (0,43 - 0,76)	

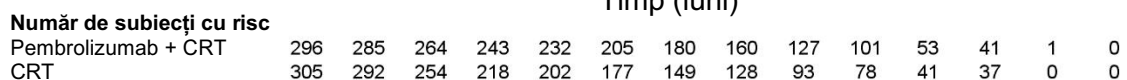
* Pe baza modelului nestratificat Cox al riscului proporțional

CRT = Chimioradioterapie

NR = Nu a fost atinsă

Figura 50: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-A18, pentru pacienții cu cancer cervical Stadiul III - IVA conform stadializării FIGO 2014





Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și carboplatină, cu sau fără bevacizumab, a fost investigată în KEYNOTE-826, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, care a inclus 617 pacienți cu cancer cervical persistent, recurent sau metastatic de primă linie, care nu au fost tratați cu chimioterapie, cu excepția cazului în care a fost utilizată concomitent ca agent radio-sensibilizant. Pacienții au fost incluși indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1. Pacienții cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul metastatic la diagnosticul inițial, decizia investigatorului de a utiliza bevacizumab și statusul PD-L1 (CPS < 1 comparativ cu CPS 1 până la < 10 comparativ cu CPS ≥ 10). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre cele două grupuri de tratament:

- Înainte de randomizare, investigatorul a selectat una dintre următoarele patru scheme de tratament:

- 139

Toate medicamentele de studiu au fost administrate sub forma unei perfuzii intravenoase. Toate tratamentele de studiu au fost administrate în Ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament de 3 săptămâni. Cisplatina a putut fi administrată în Ziua 2 a fiecărui ciclu de tratament de 3 săptămâni. Opțiunea de a utiliza bevacizumab a fost conform alegerii investigatorului înainte de randomizare. Tratamentul cu pembrolizumab a continuat până la confirmarea progresiei bolii definite pe baza RECIST v1.1, până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, administrarea pembrolizumab a fost permisă după confirmarea progresiei bolii definite pe baza RECIST. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la săptămâna 9 și apoi la interval de 9 săptămâni pe parcursul primului an, iar ulterior la interval de 12 săptămâni.

Dintre cei 617 pacienți incluși, 548 pacienți (89%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 , utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Dintre acești 548 pacienți înrolați, cu tumori care au exprimat PD-L1, 273 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, iar 275 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra placebo în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab. Caracteristicile inițiale ale acestor 548 pacienți au fost: vârsta mediană 51 ani (interval: 22 până la 82), 16% cu vârsta de 65 ani sau peste; 59% de rasă caucaziană, 18% asiatici și 1% de rasă neagră; 37% hispanici sau latini: 56% și 43% cu un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1; la 63% s-a administrat bevacizumab ca tratament de studiu; 21% cu histologie de adenocarcinom și 5% cu histologie de tip adenoscuamos; pentru pacienții cu afecțiune persistentă sau recurentă, cu sau fără metastaze la distanță, 39% au fost tratați anterior numai cu chimioradioterapie și 17% au fost tratați anterior cu chimioradioterapie împreună cu efectuarea intervenției chirurgicale.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP, pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST v1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST v1.1. La o analiză intermediară pre-specificată, studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SG (RR 0,64; Î 95% 0,50 - 0,81; Valoarea p = 0,0001) și SFP (RR 0,62; Î 95% 0,50 - 0,77; Valoarea p < 0,0001) pentru pacienții ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 , randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, comparativ cu cei randomizați pentru a li se administra placebo în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab. Studiul a demonstrat, de asemenea, îmbunătățiri semnificative statistice ale SG și SFP în cadrul populației generale. Tabelul 50 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru pacienții ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 în KEYNOTE-826, la analiza finală cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 21,3 luni. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP, pe baza analizei finale, sunt ilustrate în Figurile 52 și 53.

Tabelul 50: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-826, pentru pacienții cu expresia PD-L1 (CPS ≥ 1)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni împreună cu Chimioterapie *, cu sau fără bevacizumab n=273	Placebo împreună cu Chimioterapie *, cu sau fără bevacizumab n=275
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	153 (56%)	201 (73%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	28,6 (22,1 – 38,0)	16,5 (14,5 – 20,0)
Risc relativ [†] (Î 95%)	0,60 (0,49 - 0,74)	
Valoarea p [‡]	< 0,0001	
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	171 (63%)	220 (80%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	10,5 (9,7 - 12,3)	8,2 (6,3 - 8,5)
Risc relativ [†] (Î 95%)	0,58 (0,47 - 0,71)	
Valoarea p [‡]	< 0,0001	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO [¶] % (Î 95%)	69% (63 - 74)	51% (45 - 57)
Răspuns complet	26%	15%
Răspuns parțial	43%	36%
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	19,2 (1,3+ - 40,9+)	10,4 (1,5+ - 40,7+)
% cu durata ≥ 12 luni [#]	56	45
% cu durata ≥ 24 luni [#]	48	30

* Chimioterapie (paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și carboplatină)

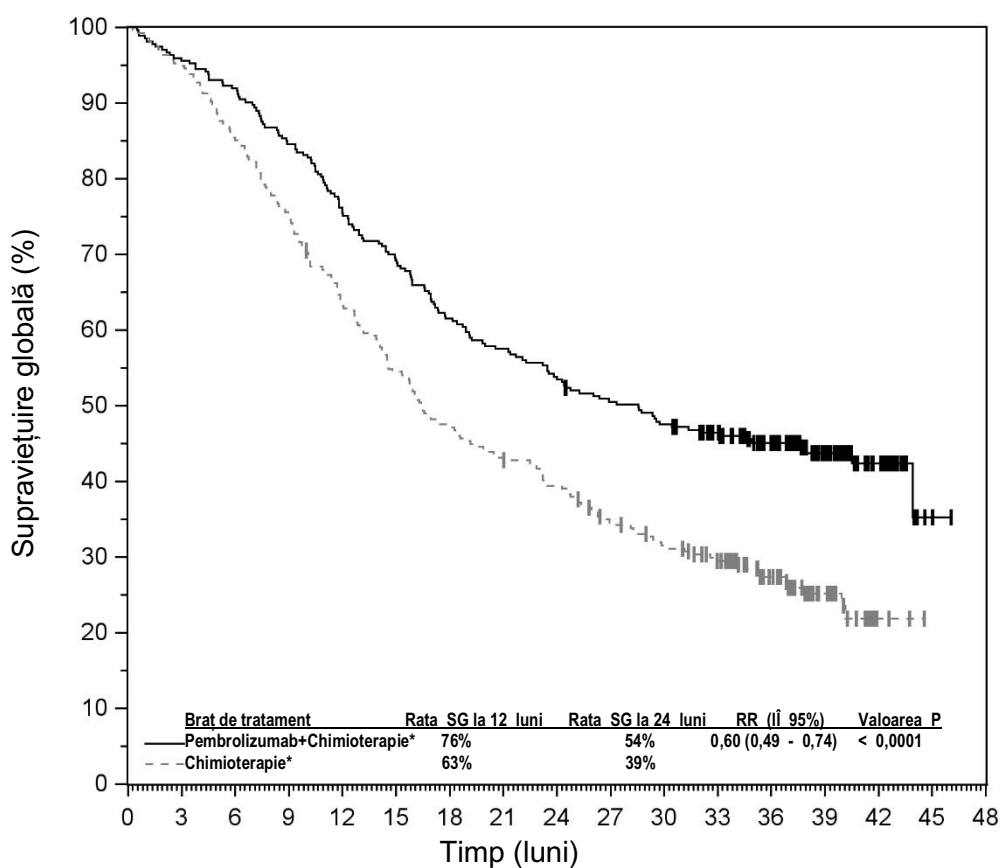
† Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

‡ Valoarea p nominală pe baza testului log-rank stratificat

¶ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Pe baza estimării Kaplan-Meier

Figura 52: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-826, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)

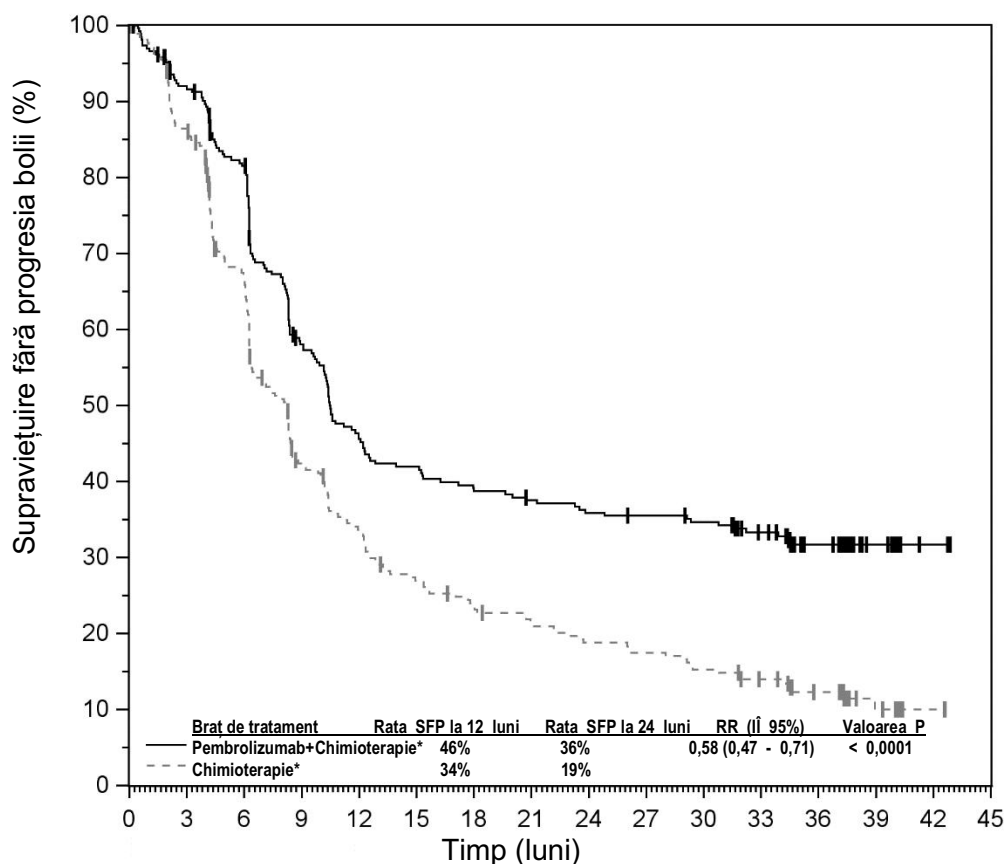


Număr de subiecți cu risc

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

* Chimioterapie (paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și carboplatină), cu sau fără bevacizumab

Figura 53: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-826, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)



Număr de subiecți cu risc

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

* Chimioterapie (paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și carboplatină), cu sau fără bevacizumab

Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE)

KEYNOTE-811: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-pozitiv, local avansat nerezecabil sau metastatic, netratați anterior

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu trastuzumab împreună cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină a fost investigată în KEYNOTE-811, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, care a inclus 698 pacienți cu adenocarcinom gastric sau al JGE HER2-pozitiv, avansat, indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boala metastatică. Pacienții cu boală autoimună care au necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului sau cu o afecțiune medicală care au necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia tumorală PD-L1 (CPS ≥ 1 sau < 1), schema de chimioterapie (5-FU împreună cu cisplatină [FP] sau capecitabină împreună cu oxaliplatină [CAPOX]) și regiunea geografică (Europa/Israel/America de Nord/Australia, Asia sau restul lumii). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) în unul din următoarele brațe de tratament; toate medicamentele de studiu, cu excepția capecitabină oral, au fost administrate în perfuzie intravenoasă la fiecare ciclu de tratament de 3 săptămâni:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg la prima perfuzie și 6 mg/kg în ciclurile ulterioare, urmate de administrarea chimioterapiei combinate selectată de către investigator, cu cisplatină 80 mg/m² timp de până la 6 cicluri și 5-FU 800 mg/m² și zi timp de 5 zile (FP), sau oxaliplatină 130 mg/m² timp de până la 6-8 cicluri și

capecitabină 1 000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile (CAPOX). Pembrolizumab a fost administrat înainte de trastuzumab și chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.

- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg la prima perfuzie și 6 mg/kg în ciclurile ulterioare, urmate de administrarea chimioterapiei combinate selectată de către investigator, cu cisplatină 80 mg/m² timp de până la 6 cicluri și 5-FU 800 mg/m² și zi timp de 5 zile (FP), sau oxaliplatină 130 mg/m² timp de până la 6-8 cicluri și capecitabină 1 000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile (CAPOX). Placebo a fost administrat înainte de trastuzumab și chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.

Tratamentul cu pembrolizumab, trastuzumab și chimioterapie sau cu placebo, trastuzumab și chimioterapie a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1, până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 6 săptămâni.

În rândul celor 698 pacienți randomizați în KEYNOTE-811, 594 (85%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Caracteristicile inițiale ale celor 594 pacienți cu expresia tumorală PD-L1 cu un CPS ≥ 1 au inclus: vârsta mediană de 63 ani (interval: 19 până la 85); 43% cu vârsta de 65 ani sau peste; 80% bărbați; 63% de rasă caucaziană, 33% asiatici și 0,7% de rasă neagră; 42% cu status de performanță ECOG de 0 și 58% cu status de performanță ECOG de 1. Un procent de 98% dintre pacienți au avut boală metastatică (stadiul IV) și 2% au avut boală locală avansată nerezecabilă. Un procent de 95% (n=562) au avut tumori care nu au fost cu status MSI-H, 1% (n=8) au avut tumori care au fost cu status MSI-H, iar la 4% (n=24) statusul nu a fost cunoscut. La un procent de 85% dintre pacienți s-a administrat CAPOX.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1 și SG. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1.

La a doua analiză intermediară în cadrul populației generale, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP (RR 0,72; ÎI 95% 0,60 - 0,87; Valoarea p 0,0002) pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab în asociere cu trastuzumab și chimioterapie, comparativ cu cei randomizați pentru a li se administra placebo în asociere cu trastuzumab și chimioterapie. La această analiză intermediară, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește SG. Durata mediană a perioadei de monitorizare a fost de 15,4 luni (interval: 0,3 până la 41,6 luni). La prima analiză intermediară efectuată la primii 264 pacienți randomizați din cadrul populației generale (133 pacienți în brațul de tratament cu pembrolizumab și 131 în brațul cu administrare placebo) a fost observată o îmbunătățire semnificativă statistic a RRO (74,4% comparativ cu 51,9%, reprezentând o diferență de 22,7% a RRO, [ÎI 95%: 11,2 - 33,7]; Valoarea p 0,00006).

Tabelul 51 prezintă rezultatele cheie de evaluare a eficacității la a doua analiză intermediară, pentru subgrupul pre-specificat de pacienți ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 , iar Figurile 54 și 55 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SFP și SG.

Tabelul 51: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-811, pentru pacienții cu expresia PD-L1 (CPS ≥ 1)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab Trastuzumab și Chimioterapie n=298	Placebo Trastuzumab și Chimioterapie n=296
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	199 (67%)	215 (73%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	10,8 (8,5 - 12,5)	7,2 (6,8 - 8,4)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,7 (0,58 - 0,85)	
Valoarea p [†]	0,0001	
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	167 (56%)	183 (62%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	20,5 (18,2 - 24,3)	15,6 (13,5 - 18,6)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,79 (0,64 - 0,98)	
Valoarea p [†]	0,0143	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO [‡] % (ÎÎ 95%)	73% (67,7 - 78,1)	58% (52,6 - 64,1)
Răspuns complet	14%	10%
Răspuns parțial	59%	49%
Valoarea p [#]	0,00008	
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	11,3 (1,1+ - 40,1+)	9,5 (1,4+ - 38,3+)
% cu durata ≥ 6 luni [¶]	75%	67%
% cu durata ≥ 12 luni [¶]	49%	41%

* Pe baza modelului nestratificat Cox al riscului proporțional

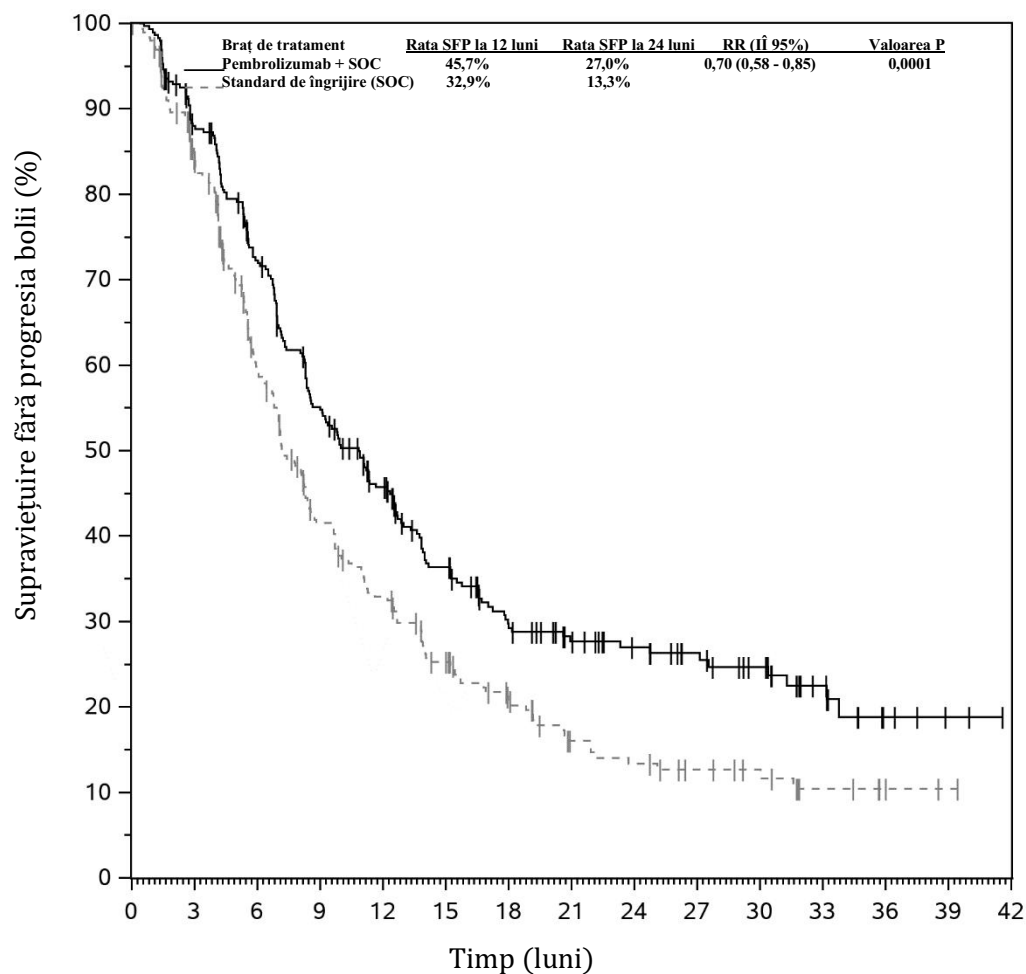
† Valoarea p nominală pe baza testului log-rank nestratificat; nu a fost efectuat niciun test oficial la pacienții cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)

‡ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Valoarea p nominală pe baza metodei nestratificate a lui Miettinen și Nurminen; nu a fost efectuat niciun test oficial la pacienții cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)

¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

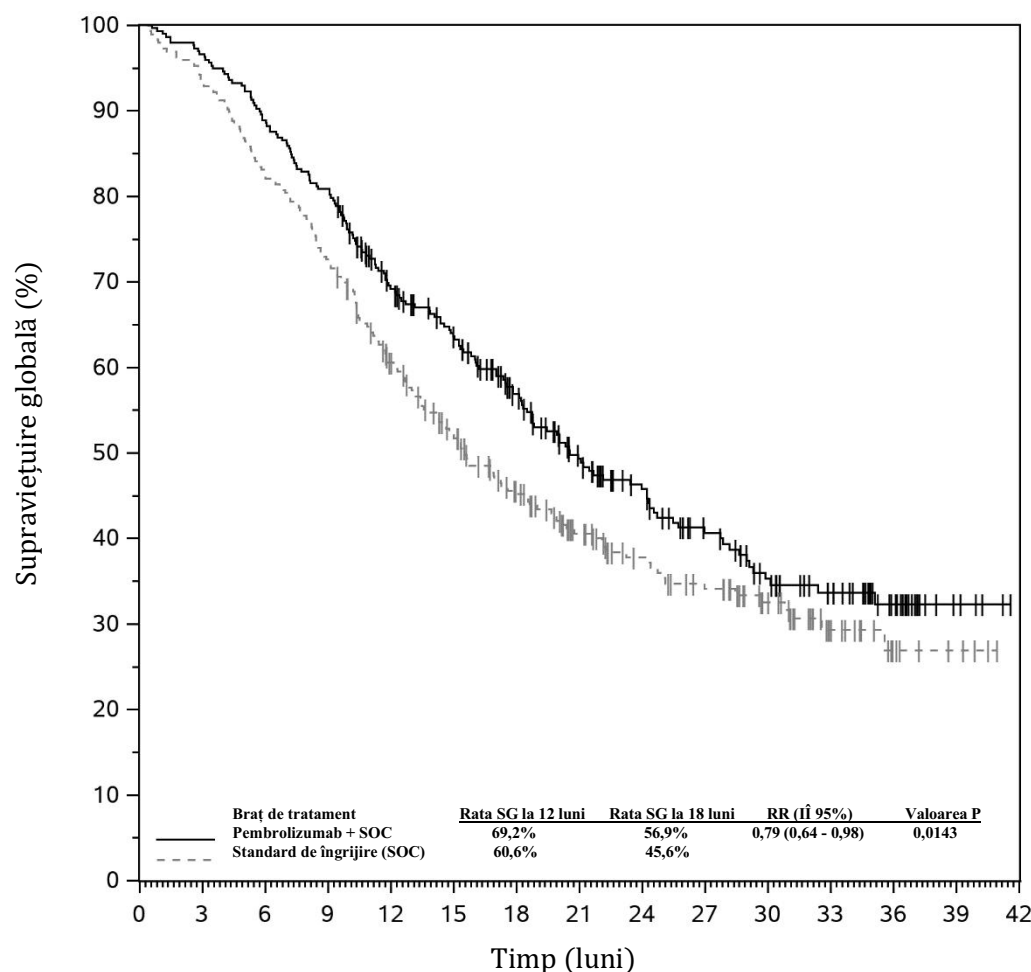
Figura 54: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-811, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)



Număr de subiecți cu risc

Pembrolizumab + SOC	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
Standard de îngrijire (SOC)	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

Figura 55: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-811, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)



Număr de subiecți cu risc															
Pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
Standard de îngrijire (SOC)	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, netratați anterior

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină a fost investigată în KEYNOTE-859, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, care a inclus 1 579 pacienți cu adenocarcinom gastric sau al JGE HER2-negativ, avansat, indiferent de statusul expresiei PD-L1, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boala metastatică. Tratamentul neoadjuvant și/sau adjuvant anterior a fost permis în cazul în care a fost finalizat cu cel puțin 6 luni înainte de randomizare. Pacienții cu o boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului, cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament cu inhibitori ai punctelor de control ale sistemului imunitar nu au fost eligibili.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 (CPS ≥ 1 sau < 1), schema de chimioterapie (5-FU împreună cu cisplatină [FP] sau capecitabină împreună cu oxaliplatină [CAPOX]) și regiunea geografică (Europa/Israel/America de Nord/Australia, Asia sau restul lumii).

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) în unul din următoarele brațe de tratament; toate medicamentele de studiu, cu excepția capecitabină oral, au fost administrate în perfuzie intravenoasă la fiecare ciclu de tratament de 3 săptămâni:

- Pembrolizumab 200 mg, chimioterapie combinată selectată de către investigator, cu cisplatină 80 mg/m² și 5-FU 800 mg/m² și zi timp de 5 zile (FP), sau oxaliplatină 130 mg/m² și capecitabină 1 000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile (CAPOX), timp de până la 35 cicluri. Durata tratamentului cu cisplatină sau oxaliplatină a putut fi limitată la 6 cicluri, conform ghidurilor locale naționale. Pembrolizumab a fost administrat înainte de chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.
- Placebo, chimioterapie combinată selectată de către investigator, cu cisplatină 80 mg/m² și 5-FU 800 mg/m² și zi timp de 5 zile (FP), sau oxaliplatină 130 mg/m² și capecitabină 1 000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile (CAPOX), timp de până la 35 cicluri. Durata tratamentului cu cisplatină sau oxaliplatină a putut fi limitată la 6 cicluri, conform ghidurilor locale naționale. Placebo a fost administrat înainte de chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.

Tratamentul cu pembrolizumab și chimioterapie sau placebo și chimioterapie a continuat până la confirmarea progresiei bolii definite pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1, până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 6 săptămâni.

În rândul celor 1 579 pacienți din KEYNOTE-859, 1 235 (78%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Caracteristicile inițiale ale celor 1 235 pacienți cu expresia tumorală PD-L1 cu un CPS ≥ 1 au inclus: vârsta mediană de 62 ani (interval: 24 până la 86), 40% cu vârsta de 65 ani sau peste; 70,4% bărbați; 55,5% de rasă caucaziană; 33,1% asiatici; 36,5% cu status de performanță ECOG de 0 și 63,5% cu status de performanță ECOG 1. Dintre pacienți, 96% au avut boală metastatică (stadiul IV) și 4% au avut boală locală avansată nerezekabilă. 5% (n=66) dintre pacienți au avut tumori cu status MSI-H. 86% dintre pacienți au primit CAPOX.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SG. Criteriile secundare suplimentare de evaluare a eficacității au inclus SFP, RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG (RR 0,78; ÎI 95% 0,70 - 0,87; Valoarea p < 0,0001), SFP (RR 0,76; ÎI 95% 0,67 - 0,85; Valoarea p < 0,0001) și RRO (51% [ÎI 95% 47,7 - 54,8] comparativ cu 42% [ÎI 95% 38,5 - 45,5]; Valoarea p 0,00009) la pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu administrarea placebo în asociere cu chimioterapie, în cadrul populației generale. Durata mediană a perioadei de monitorizare a fost 12 luni (interval: 0,1 până la 45,9 luni). Tabelul 52 prezintă rezultatele cheie de evaluare a eficacității pentru subgrupul pre-specificat de pacienți ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 , iar Figurile 56 și 57 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP.

Tabelul 52: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-859, pentru pacienții cu expresia PD-L1 (CPS ≥ 1)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab Chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină n=618	Placebo Chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină n=617
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	464 (75%)	526 (85%)
Durata mediană exprimată în luni* (Î 95%)	13,0 (11,6 - 14,2)	11,4 (10,5 - 12,0)
Risc relativ† (Î 95%)	0,74 (0,65 - 0,84)	
Valoarea p‡	< 0,0001	
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	443 (72%)	483 (78%)
Durata mediană exprimată în luni* (Î 95%)	6,9 (6,0 - 7,2)	5,6 (5,4 - 5,7)
Risc relativ† (Î 95%)	0,72 (0,63 - 0,82)	
Valoarea p‡	< 0,0001	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO§ % (Î 95%)	52% (48,1 - 56,1)	43% (38,7 - 46,6)
Răspuns complet	10%	6%
Răspuns parțial	42%	37%
Valoarea p¶	0,00041	
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni* (interval)	8,3 (1,2+ - 41,5+)	5,6 (1,3+ - 34,2+)
% cu durată ≥ 12 luni*	41%	26%

* Pe baza estimării Kaplan-Meier

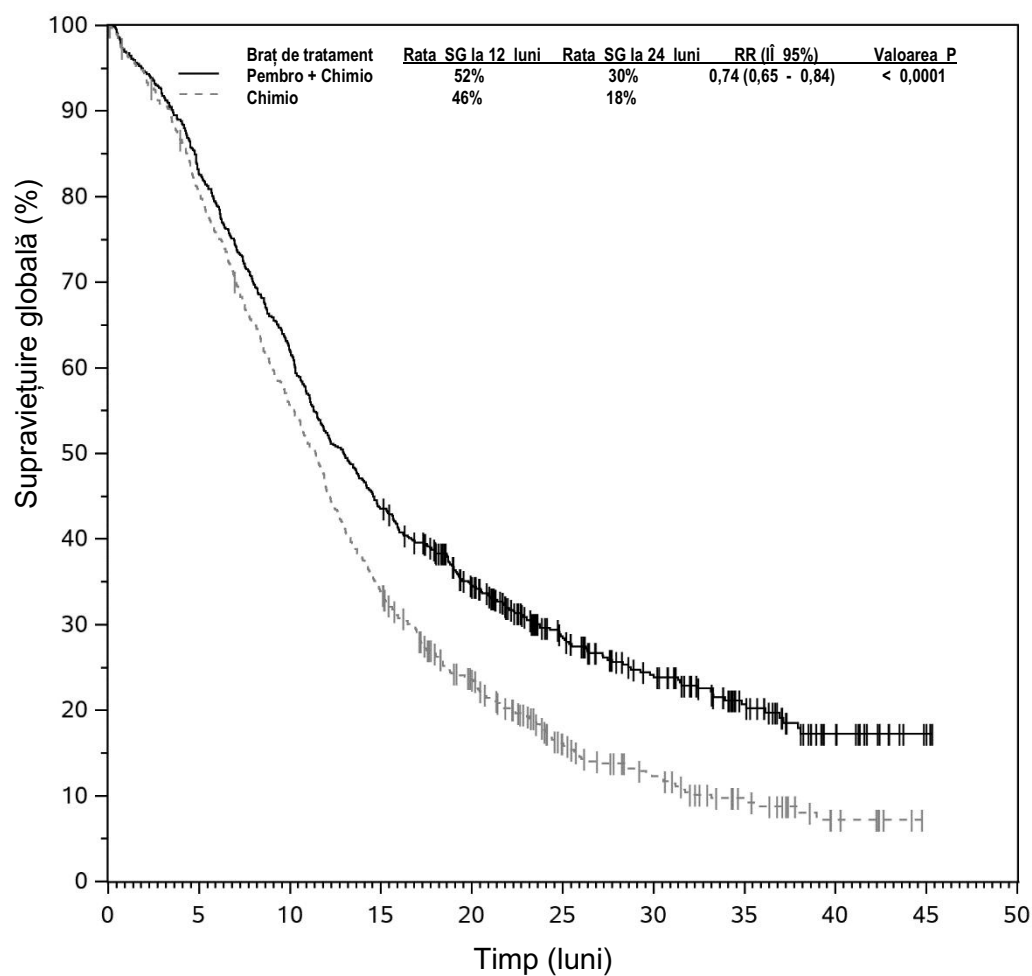
† Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

‡ Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat

§ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

¶ Valoarea p unilaterală pe baza metodei stratificate a lui Miettinen și Nurminen

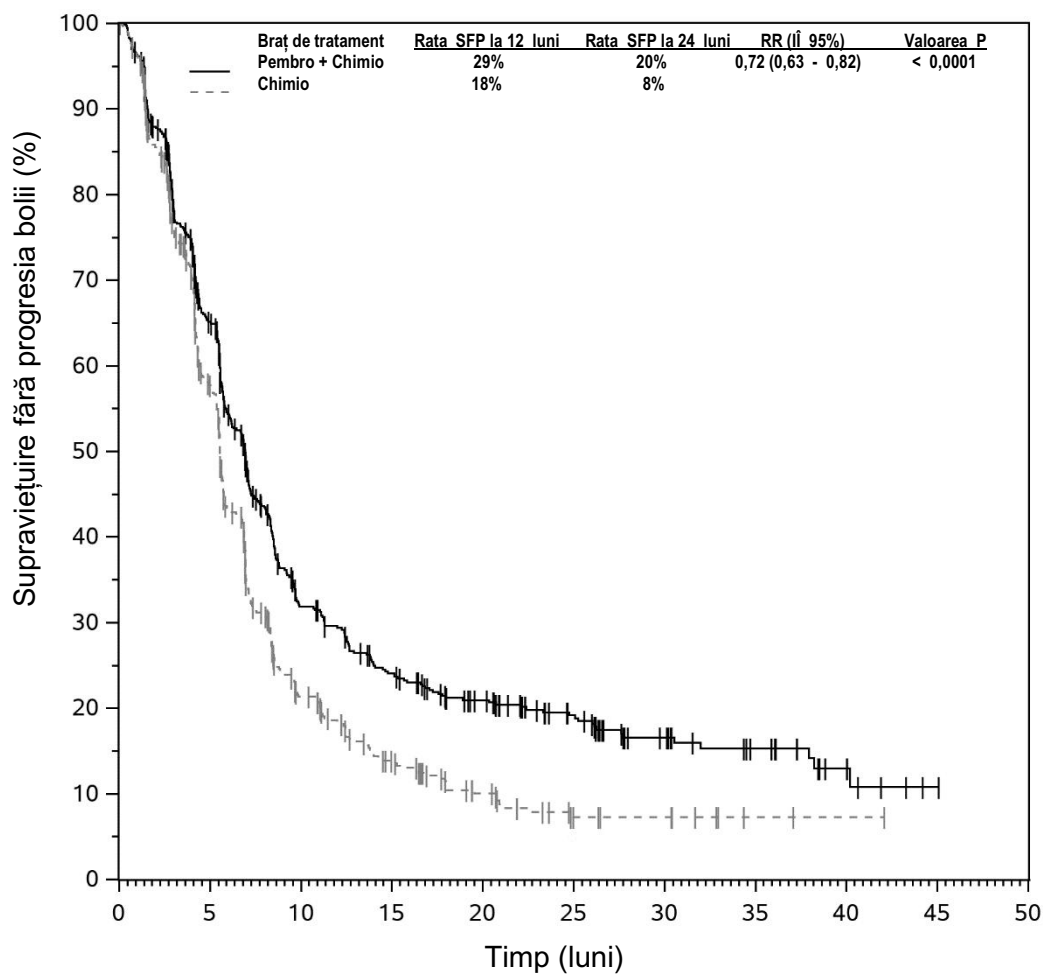
Figura 56: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-859, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)



Număr de subiecți cu risc

Pembro + Chimio	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Chimio	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

Figura 57: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-859, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)



Număr de subiecți cu risc

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

O analiză a fost efectuată în KEYNOTE-859 la pacienții ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 până la < 10 sau CPS ≥ 10 , în ambele brațe (vezi Tabelul 53).

Tabelul 53: Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 în studiul KEYNOTE-859

Criteriu final de evaluare	Tratament cu pembrolizumab administrat în asociere n=337	Chimioterapie n=345	Tratament cu pembrolizumab administrat în asociere n=279	Chimioterapie n=272
	CPS ≥ 1 până la < 10		CPS ≥ 10	
RR SG (ÎI 95%)	0,83 (0,70 - 0,98)*		0,65 (0,53 - 0,79)†	
RR SFP (ÎI 95%)	0,83 (0,70 - 0,99)*		0,62 (0,51 - 0,76)†	
RRO [§] (ÎI 95%)	45% (39,7 - 50,6)	42% (37,0 - 47,7)	61% (54,6 - 66,3)	43% (37,1 - 49,1)

* Riscul relativ (tratament cu pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului nestratificat Cox al riscului proporțional

† Riscul relativ (tratament cu pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

§ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Carcinom de tract biliar

KEYNOTE-966: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienți cu BTC local avansat nerezecabil sau metastatic

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu gemcitabină și cisplatină a fost investigată în KEYNOTE-966, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, care a inclus 1 069 pacienți cu BTC local avansat nerezecabil sau metastatic, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boala în stadiu avansat. Pacienții au fost incluși indiferent de expresia tumorală PD-L1. Pacienții trebuie să fi avut valori acceptabile ale bilirubinei serice ($\leq 1,5 \times \text{LSVN}$ sau valori ale bilirubinei directe $\leq \text{LSVN}$ pentru participanții cu valori ale bilirubinei totale $> 1,5 \times \text{LSVN}$) și orice obstrucție biliară semnificativă clinic a trebuit să fie rezolvată înainte de randomizare. Pacienții cu o boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică (Asia comparativ cu non-Asia), statusul local avansat comparativ cu metastatic și locul de origine (vezică biliară, colangiocarcinom intrahepatic sau extrahepatic).

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul din cele două grupuri de tratament:

- Pembrolizumab 200 mg în Ziua 1 împreună cu gemcitabină 1 000 mg/m² și cisplatină 25 mg/m² în Ziua 1 și Ziua 8, la interval de 3 săptămâni
- Placebo în Ziua 1 împreună cu gemcitabină 1 000 mg/m² și cisplatină 25 mg/m² în Ziua 1 și Ziua 8, la interval de 3 săptămâni

Toate medicamentele de studiu au fost administrate în perfuzie intravenoasă. Tratamentul a continuat până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. Pentru pembrolizumab, tratamentul a continuat timp de maxim 35 cicluri sau o perioadă de aproximativ 24 luni. Pentru cisplatină, tratamentul a putut fi administrat timp de maxim 8 cicluri, iar pentru gemcitabină tratamentul a putut fi continuat timp de peste 8 cicluri. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la momentul inițial și apoi la interval de 6 săptămâni până la săptămâna 54, iar ulterior la interval de 12 săptămâni.

Caracteristicile populației din studiu au fost: vârsta mediană 64 ani (interval: 23 până la 85), 47% cu vârsta de 65 ani sau peste; 52% bărbați; 49% de rasă caucaziană, 46% asiatici; 46% cu status de performanță ECOG de 0 și 54% cu status de performanță ECOG 1; 31% dintre pacienți au avut antecedente de infecție cu virus hepatitic B, iar 3% au avut antecedente de infecție cu virus hepatitic C.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SG, iar criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost SFP, RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG la analiza finală, pentru pacienții randomizați

pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu administrarea placebo în asociere cu chimioterapie. Tabelul 54 prezintă rezultatele cheie de evaluare a eficacității, iar Figurile 58 și 59 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SFP și SG, pe baza analizei finale cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 11,6 luni (interval: 0,2 până la 37,5 luni).

Tabelul 54: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-966

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni împreună cu gemcitabină/cisplatină n=533	Placebo împreună cu gemcitabină/cisplatină n=536
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	414 (78%)	443 (83%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	12,7 (11,5 - 13,6)	10,9 (9,9 - 11,6)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,83 (0,72 - 0,95)	
Valoarea p [†]	0,0034	
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	428 (80%)	448 (84%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	6,5 (5,7 - 6,9)	5,6 (4,9 - 6,5)
Risc relativ* (ÎÎ 95%)	0,87 (0,76 - 0,99)	
Valoarea p [‡]	0,0171	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO% (ÎÎ 95%)	29,3% (25,4 - 33,3)	28,4% (24,6 - 32,4)
Răspuns complet	2,6%	1,7%
Răspuns parțial	26,6%	26,7%
Valoarea p ^α	0,3610	
Durata răspunsului ^{§, ¶}		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	8,3 (1,2+ - 33,0+)	6,8 (1,1+ - 30,0+)
% cu durata ≥ 6 luni [¶]	65%	55%
% cu durata ≥ 12 luni [¶]	38%	27%

* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat. Rezultatul privind SG a atins nivelul de semnificație prespecificat unilateral de 0,0200

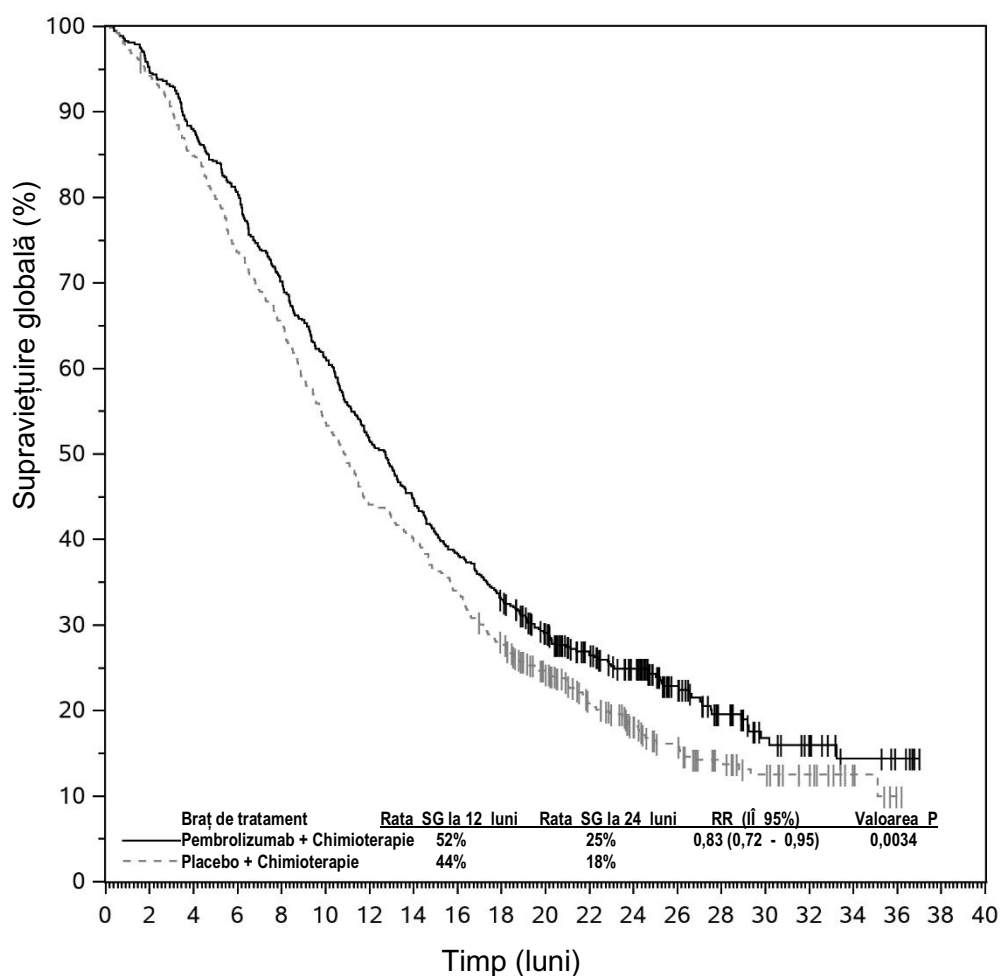
‡ Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat. Rezultatul privind SFP nu a atins nivelul de semnificație prespecificat unilateral de 0,0125

α Valoarea p unilaterală pe baza metodei stratificate a lui Miettinen și Nurminen. Rezultatul privind RRO nu a atins nivelul de semnificație prespecificat unilateral de 0,0125

§ Pe baza pacienților cu răspuns obiectiv, care este confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

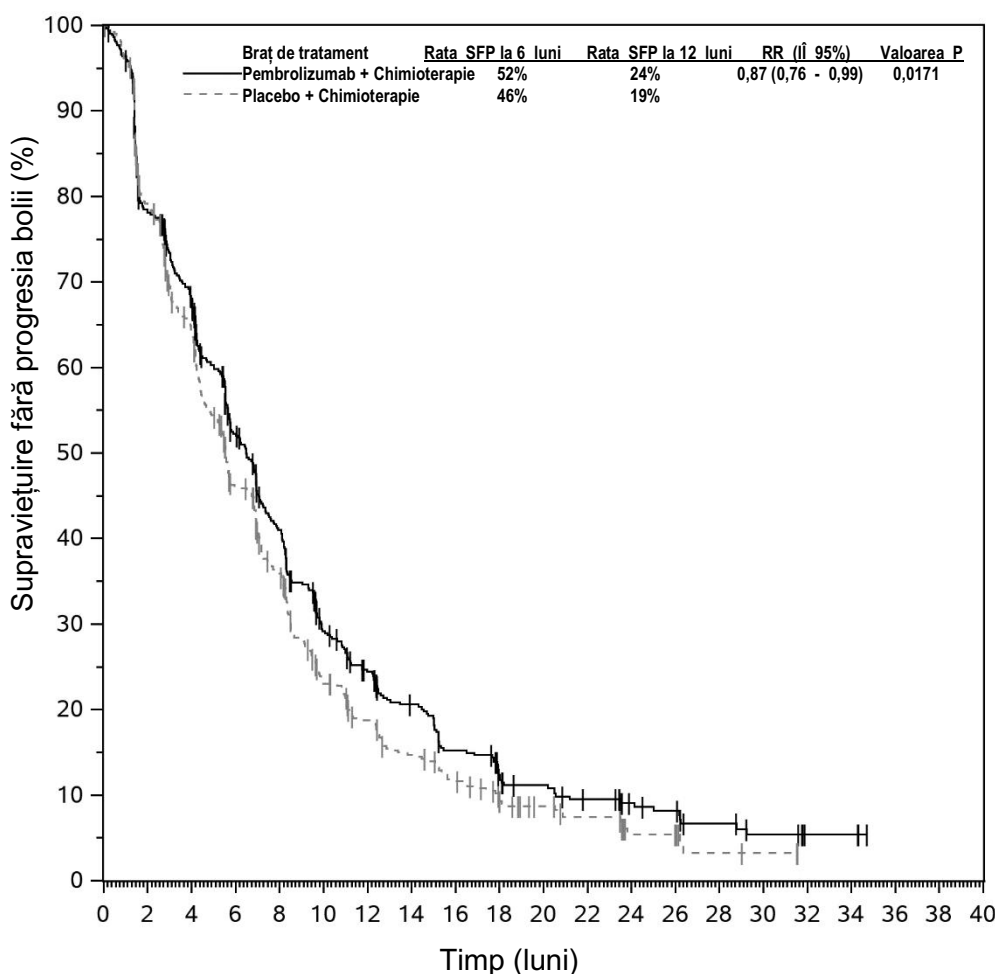
Figura 58: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-966 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

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

Figura 59: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-966 (populația cu intenție de tratament)



Număr de subiecți cu risc

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

Vârstnici

Nu s-au observat diferențe generale privind siguranța la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani comparativ cu pacienții mai tineri cărora li s-a administrat pembrolizumab în monoterapie. Pe baza datelor limitate privind siguranța de la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, pembrolizumab a prezentat tolerabilitate mai mică la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani comparativ cu pacienții mai tineri, atunci când a fost administrat în asocieră cu chimioterapie. Pentru datele de eficacitate la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, vă rugăm să consultați secțiunea relevantă a fiecărei indicații.

Copii și adolescenți

În cadrul KEYNOTE-051, la 161 pacienți copii și adolescenți (62 copii cu vârsta de 9 luni până la mai puțin de 12 ani și 99 adolescenți cu vârsta de 12 ani până la 17 ani) cu melanom în stadiu avansat sau tumori solide în stadiu avansat, recidivate sau refractare, cu status PD-L1 pozitiv, sau limfom, li s-a administrat pembrolizumab 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni. Tuturor pacienților li s-a administrat pembrolizumab pentru o mediană de 4 doze (interval: 1-35 doze), la 138 pacienți (85,7%) fiind administrat pembrolizumab pentru 2 doze sau mai mult. Participanții au fost înrolați din rândul a 28 tipuri de tumori, în baza diagnosticului primar. Cele mai frecvente tipuri de tumori în funcție de histologie au fost limfomul Hodgkin (13,7%), glioblastomul multiform (9,3%), neuroblastomul (6,2%), osteosarcomul (6,2%) și melanomul (5,6%). Dintre cei 161 pacienți, au fost înrolați 137 cu tumori solide, 22 cu limfom Hodgkin și 2 cu alte tipuri de limfoame. La pacienții cu tumori solide și alte tipuri de limfoame, RRO a fost 5,8%, niciun pacient nu a avut un răspuns complet, iar 8 pacienți (5,8%) au avut un răspuns parțial. În rândul populației cu

limfom Hodgkin (n=22), la pacienții cu vârsta de 11 ani până la 17 ani, caracteristicile inițiale au fost vârsta mediană 15 ani; 64% de sex masculin; 68% de rasă caucaziană; 77% au avut valori de 90-100 pe scara Lansky/Karnofsky, iar 23% au avut valori de 70-80. Un procent de 86% au avut două sau mai multe linii anterioare de tratament, iar 64% au avut stadiul 3 sau mai mare. La acești pacienți copii și adolescenți cu LHC, RRO evaluat prin BICR în conformitate cu criteriile IWG din 2007 a fost de 54,5%, 1 pacient (4,5%) a avut un răspuns complet și 11 pacienți (50,0%) au avut un răspuns parțial, iar RRO evaluat prin criteriile Lugano din 2014 a fost de 63,6%, 4 pacienți (18,2%) au avut un răspuns complet și 10 pacienți (45,5%) au avut un răspuns parțial. Datele din studiile clinice efectuate la pacienți adolescenți cu melanom sunt foarte limitate, iar pentru a stabili eficacitatea a fost utilizată extrapolarea din datele obținute la adulți. Dintre cei 5 participanți adolescenți cu melanom în stadiu avansat, tratați în KEYNOTE-051, niciun pacient nu a avut un răspuns complet sau parțial, iar 1 pacient a avut boală stabilă.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pembrolizumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul limfomului Hodgkin (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al pembrolizumab a fost studiat la un număr de 2 993 pacienți cu melanom metastatic sau nerezecabil, NSCLC sau carcinom cărora li s-au administrat doze situate între: 1 până la 10 mg/kg GC la interval de 2 săptămâni, 2 până la 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni sau 200 mg la interval de 3 săptămâni.

Absorbție

Pembrolizumab se administrează pe cale intravenoasă și, prin urmare, este biodisponibil imediat și în totalitate.

Distribuție

În concordanță cu distribuția extravasculară limitată, volumul de distribuție al pembrolizumab la starea de echilibru este mic (~6,0 l; CV: 20%). Așa cum este de așteptat pentru un anticorp, pembrolizumab nu prezintă legare specifică de proteinele plasmatică.

Metabolizare

Pembrolizumab este catabolizat pe căi nespecifice; metabolizarea nu contribuie la eliminarea acestuia.

Eliminare

Clearance-ul (CL) pembrolizumab este cu aproximativ 23% mai mic (media geometrică, 195 ml/zi [CV%: 40%]) după atingerea modificării maxime la starea de echilibru comparativ cu prima doză (252 ml/zi [CV%: 37%]); această scădere a CL în funcție de timp nu este considerată semnificativă clinic. Valoarea mediei geometrice (CV%) pentru timpul terminal de înjumătățire plasmatică este de 22 zile (32%) la starea de echilibru.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la pembrolizumab exprimată sub forma concentrației maxime (C_{max}) sau a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) a crescut proporțional cu doza din intervalul de dozaj care conferă eficacitate. Concentrațiile plasmatică ale pembrolizumab de la starea de echilibru au fost atinse până la 16 săptămâni prin administrarea unor scheme terapeutice cu doze repetate la interval de 3 săptămâni, iar acumularea sistemică a fost de 2,1 ori. Valorile mediane ale concentrațiilor plasmatică minime (C_{min}) la starea de echilibru au fost de aproximativ 22 mcg/ml după administrarea unei doze de 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni și de 29 mcg/ml după administrarea unei doze de 200 mg la interval de 3 săptămâni. Aria mediană de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp, la starea de echilibru, pe durata a 3 săptămâni ($ASC_{0-3 \text{ săptămâni}}$) a fost de 794 mcg•zi/ml după administrarea unei doze de 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni și de 1 053 mcg•zi/ml după administrarea unei doze de 200 mg la interval de 3 săptămâni.

După administrarea a 200 mg pembrolizumab la interval de 3 săptămâni la pacienții cu LHC, valoarea mediană a C_{min} observată la starea de echilibru a fost cu până la 40% mai mare decât cea din alte tipuri de tumori tratate cu aceeași doză; cu toate acestea, intervalul concentrațiilor plasmatice minime este similar. Nu există diferențe notabile privind valoarea mediană a C_{max} între LHC și alte tipuri de tumori. Pe baza datelor de siguranță disponibile în LHC și alte tipuri de tumori, aceste diferențe nu sunt semnificative clinic.

Grupe speciale de pacienți

Efectele unor covariabile diferite asupra farmacocineticii pembrolizumab au fost evaluate prin analize de farmacocinetică populațională. Următorii factori nu au avut niciun efect clinic important asupra eliminării pembrolizumab: vârsta (interval: 15-94 ani), sexul, rasa, insuficiența renală ușoară sau moderată, insuficiența hepatică ușoară sau moderată și volumul tumoral. Relația dintre greutatea corporală și clearance susține utilizarea fie în doză fixă, fie în funcție de greutatea corporală, pentru a asigura un control adecvat și similar al expunerii. Expunerea la pembrolizumab după administrarea dozei de 2 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, în funcție de greutatea corporală, la pacienți copii și adolescenți (≥ 3 până la 17 ani), este comparabilă cu cea a adulților după administrarea aceleiași doze.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra clearance-ului pembrolizumab a fost evaluat prin analize de farmacocinetică populațională la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată comparativ cu cei cu funcție renală normală. Nu au fost evidențiate diferențe importante clinic în ceea ce privește clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra clearance-ului pembrolizumab a fost evaluat prin analize de farmacocinetică populațională la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (definită pe baza criteriilor Institutului Național pentru Cancer din SUA privind disfuncția hepatică) comparativ cu pacienți cu funcție hepatică normală. Nu au fost evidențiate diferențe importante clinic în ceea ce privește clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța pembrolizumab a fost evaluată în studii cu durată de 1 lună și de 6 luni privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la maimuțe cynomolgus cărora li s-au administrat intravenos doze de 6, 40 sau 200 mg/kg GC o dată pe săptămână în studiul cu durată de 1 lună și o dată la două săptămâni în studiul cu durată de 6 luni, urmate de o perioadă cu durată de 4 luni în care nu s-a administrat tratament. Nu s-au observat efecte toxicologice relevante și valoarea dozei la care nu s-a observat nicio reacție adversă (NOAEL) în ambele studii a fost ≥ 200 mg/kg GC, care a determinat valori de expunere de 19 și 94 ori mai mari decât valoarea de expunere la om în cazul administrării dozelor de 10 și respectiv 2 mg/kg GC. Multiplul valorii de expunere între NOAEL și o doză de 200 mg administrată la om a fost de 74.

Nu au fost efectuate studii privind efectul pembrolizumab asupra funcției de reproducere la animale. Calea PD-1/PD-L1 se consideră a fi implicată în menținerea toleranței față de făt în timpul sarcinii. La modelele gestante de murine s-a demonstrat că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de avort fetal.

Nu au fost efectuate studii privind efectul pembrolizumab asupra fertilității la animale. În studiile cu durată de 1 lună și de 6 luni privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la maimuțe, nu s-au observat efecte notabile asupra organelor de reproducere masculine și feminine; cu toate acestea, numeroase animale din aceste studii nu ajunseseră la maturitate sexuală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
Zaharoză
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
2 ani.

După pregătirea perfuziei

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de până la 42 zile la temperaturi de 2 °C până la 8 °C sau la temperaturi de 23 °C până la 27 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 7 zile la temperaturi de 2 °C până la 8 °C sau 12 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate. Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

4 ml de concentrat într-un flacon din sticlă transparentă de tip I a 10 ml, cu un dop clorobutilic sau bromobutilic de culoare gri și un sigiliu din aluminiu cu un capac detașabil de culoare albastru închis, care conține pembrolizumab 100 mg.

Mărimi de ambalaj: cutie cu unul sau două flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea și administrarea perfuziei

- A nu se agita flaconul.
- Se aduce flaconul la temperatura camerei (temperaturi ≤ 25 °C).
- Înainte de diluare, flaconul cu lichid poate fi scos de la frigider (temperaturi ≤ 25 °C) pentru un interval de până la 24 ore.

- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru a depista prezența particulelor și a modificărilor de culoare. Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Se aruncă flaconul dacă se observă particule vizibile.
- Se extrage volumul necesar până la 4 ml (100 mg) de concentrat și se transferă într-o pungă pentru administrare intravenoasă care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a pregăti o soluție diluată cu o concentrație finală care variază între 1 și 10 mg/ml. Fiecare flacon conține o cantitate de umplere suplimentară de 0,25 ml (conținut total 4,25 ml pe flacon) pentru a asigura recuperarea a 4 ml de concentrat. Se omogenizează soluția diluată răsturnând cu grijă punga.
- Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. În soluția diluată pot fi observate particule proteice translucide până la albe. Soluția perfuzabilă se administrează intravenos pe durata a 30 minute utilizând un filtru steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiuni de 0,2-5 μm, încorporat sau aplicat liniei intravenoase.
- Nu se administrează concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- KEYTRUDA este indicat pentru o singură utilizare. Orice cantitate neutilizată rămasă în flacon trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1024/002
 EU/1/15/1024/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 iulie 2015
 Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland 21703
S.U.

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

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

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

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

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de punerea pe piață a medicamentului KEYTRUDA din fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină cu autoritatea națională competentă cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv comunicarea în mass media, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului educațional.

Programul educațional are ca scop creșterea gradului de conștientizare a pacienților și/sau îngrijitorilor acestora asupra semnelor și simptomelor relevante privind recunoașterea/identificarea precoce a potențialelor reacții adverse mediate imun (RAMi).

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru unde KEYTRUDA este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/îngrijitorii acestora care sunt de așteptat să prescrie și să utilizeze KEYTRUDA au acces la/li se asigură materialul educațional pentru pacient.

Materialul educațional pentru pacient trebuie să conțină:

- Cardul pacientului

Cardul pacientului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Descrierea principalelor semne sau simptome ale RAMi și importanța de a comunica imediat medicului său curant dacă simptomele apar
- Importanța de a nu încerca să trateze singur niciun simptom fără să se adreseze în prealabil profesionistului din domeniul sănătății
- Importanța purtării permanente a cardului pacientului și a prezentării acestuia la toate vizitele medicale efectuate la profesioniștii din domeniul sănătății, alții decât medicul prescriptor (de exemplu, personalul medico-sanitar de urgență).

Cardul amintește pacienților despre simptomele cheie care trebuie raportate imediat medicului/asistentei medicale. Acesta conține, de asemenea, indicațiile de a se introduce datele de contact ale medicului și de a alerta alți medici despre faptul că pacientul este tratat cu KEYTRUDA.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
1. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună raportul final al studiului P204: un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis efectuat pentru a compara administrarea pembrolizumab cu administrarea brentuximab vedotin la subiecți cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar – raport final al studiului	Trimestrul 4, 2026
2. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună raportul final al studiului privind SFR/SFMD și date privind SG pentru studiul KN054: un studiu clinic de fază III efectuat cu pembrolizumab (MK-3475) la subiecți cu rezecție completă a melanomului stadiul III cu risc înalt – raport final al studiului	Trimestrul 4, 2027
3. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): pentru a caracteriza în continuare eficacitatea administrării pembrolizumab ca tratament adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom stadiul IIB sau IIC, DAPP trebuie să depună analiza intermediară privind SG, specificată în protocol pentru studiul KN716: un studiu clinic de fază III efectuat cu pembrolizumab (MK-3475) la subiecți cu rezecție completă a melanomului stadiul II cu risc înalt – raport al studiului clinic	Trimestrul 4, 2028
4. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): pentru a caracteriza în continuare eficacitatea administrării KEYTRUDA pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, care prezintă risc crescut de recurență, DAPP trebuie să depună rezultatele analizei finale privind SG din studiul KEYNOTE-091. DAPP trebuie să depună date actualizate privind tratamentul administrat după confirmarea progresiei bolii și, în special, privind absorbția și activitatea anti-PD(L)1 la pacienții tratați anterior cu pembrolizumab ca tratament adjuvant – raport final al studiului	Trimestrul 3, 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – AMBALAJ CU 1 FLACON
CUTIE – AMBALAJ CU 2 FLACOANE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu 4 ml conține pembrolizumab 100 mg. Fiecare ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon
2 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare.
Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Soluția diluată poate fi păstrată la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la 7 zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

EU/1/15/1024/003 (2 flacoane)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pembrolizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați la dumneavoastră cardul în timpul tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este KEYTRUDA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze KEYTRUDA
3. Cum vi se administrează KEYTRUDA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KEYTRUDA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KEYTRUDA și pentru ce se utilizează

KEYTRUDA conține substanța activă pembrolizumab, care este un anticorp monoclonal. KEYTRUDA acționează ajutând sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului.

KEYTRUDA se utilizează la adulți pentru a trata:

- un tip de cancer de piele denumit melanom
- un tip de cancer de plămân denumit cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici
- un tip de cancer denumit mezoteliom pleural malign (MPM) care afectează învelișul plămânilor și peretele toracic
- un tip de cancer denumit limfom Hodgkin clasic
- un tip de cancer denumit cancer de vezică urinară (carcinom urotelial)
- un tip de cancer de cap și gât denumit carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului
- un tip de cancer de rinichi denumit carcinom renal
- un tip de cancer care s-a demonstrat a fi cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR) la nivelul colonului sau rectului (denumit cancer colorectal), uterului (denumit cancer endometrial), stomacului (denumit cancer gastric), intestinului subțire (denumit cancer de intestin subțire) sau la nivelul canalului biliar sau vezicii biliare (denumit cancer al tractului biliar)
- un tip de cancer denumit carcinom esofagian
- un tip de cancer de sân denumit cancer mamar triplu negativ
- un tip de cancer uterin denumit carcinom endometrial
- un tip de cancer denumit cancer cervical (de col uterin)
- un tip de cancer de stomac denumit adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene
- un tip de cancer al canalului biliar sau vezicii biliare denumit carcinom de tract biliar

KEYTRUDA se utilizează la copii și adolescenți:

- cu vârsta de 3 ani și peste pentru a trata un tip de cancer denumit limfom Hodgkin clasic
- cu vârsta de 12 ani și peste pentru a trata un tip de cancer denumit melanom.

Pacienților li se administrează KEYTRUDA atunci când cancerul acestora s-a răspândit sau nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală.

Pacienților li se administrează KEYTRUDA după ce li s-a efectuat o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea melanomului, cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici sau carcinomului renal, cu scopul de a contribui la prevenirea reapariției cancerului (tratament adjuvant).

Pacienților li se administrează KEYTRUDA înainte de intervenția chirurgicală (tratament neoadjuvant) pentru a trata cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici, cancerul mamar triplu negativ sau carcinomul cu celule scuamoase al capului și gâtului și apoi continuă să li se administreze KEYTRUDA după intervenția chirurgicală (tratament adjuvant), cu scopul de a contribui la prevenirea reapariției cancerului.

KEYTRUDA poate fi administrat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului cu sau fără radioterapie. Este important ca dumneavoastră să citiți, de asemenea, prospectele acestor alte medicamente. Dacă aveți orice întrebări referitoare la aceste medicamente, discutați cu medicul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze KEYTRUDA

Nu trebuie să vi se administreze KEYTRUDA:

- dacă sunteți alergic la pembrolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 „Conținutul ambalajului și alte informații”). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte de a vi se administra KEYTRUDA.

Înainte de a vi se administra KEYTRUDA, spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o afecțiune autoimună (o boală în care organismul își atacă propriile celule)
- aveți pneumonie sau inflamație a plămânilor (denumită pneumonită)
- vi s-a administrat anterior ipilimumab, un alt medicament pentru tratamentul melanomului, și ați avut reacții adverse grave din cauza administrării acelui medicament
- ați avut o reacție alergică la alte tratamente cu anticorpi monoclonali
- aveți sau ați avut o infecție virală cronică a ficatului, inclusiv hepatită B (HVB) sau hepatită C (HVC)
- aveți infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau ați dezvoltat sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)
- aveți afectare a ficatului
- aveți afectare a rinichilor
- vi s-a efectuat un transplant de organ solid sau un transplant de măduvă osoasă (celule stem) care a utilizat celule stem de la donator (alogen)

KEYTRUDA acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar. Poate provoca inflamație la nivelul anumitor părți ale corpului dumneavoastră. Riscul dumneavoastră cu privire la aceste reacții adverse poate fi mai mare dacă aveți deja o boală autoimună (o afecțiune în care corpul își atacă propriile celule). Puteți avea, de asemenea, exacerbări frecvente ale bolii dumneavoastră autoimune, care, în majoritatea cazurilor, sunt ușoare ca intensitate.

Atunci când vi se administrează KEYTRUDA, puteți avea unele reacții adverse grave. Aceste reacții adverse pot pune uneori viața în pericol și pot duce la deces. Aceste reacții adverse pot să apară oricând în timpul tratamentului sau chiar după terminarea tratamentului. Este posibil să apară mai mult de o reacție adversă în același timp.

Dacă aveți oricare dintre următoarele afecțiuni, contactați imediat medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente pentru a preveni complicațiile mai severe și a ameliora simptomele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate amâna administrarea următoarei doze de KEYTRUDA sau poate întrerupe definitiv tratamentul dumneavoastră cu KEYTRUDA.

- inflamație a plămânilor, care poate include dificultăți de respirație, durere în piept sau tuse

- inflamație a intestinelor, care poate include diaree sau mișcări intestinale mai intense decât în mod obișnuit, scaune închise la culoare, de culoare neagră, cu consistență lipicioasă sau scaune cu sânge sau mucozități, durere intensă sau sensibilitate la nivelul stomacului, greață, vărsături
- inflamație a ficatului, care poate include greață sau vărsături, senzația de pierdere a poftei de mâncare, durere în partea dreaptă a abdomenului, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, urină de culoare închisă sau sângerări sau vântăi care apar mai ușor decât în mod obișnuit
- inflamație a rinichilor, care poate include modificări ale cantității sau culorii urinei dumneavoastră
- inflamație a glandelor care produc hormoni (mai ales glanda tiroidă, hipofiză și glandele suprarenale), care poate include bătăi rapide ale inimii, scădere în greutate, transpirație mai intensă, creștere în greutate, cădere a părului, senzație de frig, constipație, îngroșare a vocii, dureri musculare, amețeală sau leșin, dureri de cap care nu dispar sau durere de cap neobișnuită
- diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică (acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat), simptomele pot include senzație de foame sau de sete mai intensă decât în mod obișnuit, nevoia de a urina mai frecvent sau scădere în greutate, senzație de oboseală sau senzație de rău, dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, confuzie, somnolență neobișnuită, un miros dulceag al respirației dumneavoastră, prezență a unui gust dulceag sau metalic în gură, sau o modificare a mirosului urinei sau transpirației dumneavoastră
- inflamație a ochilor, care poate include modificări de vedere
- inflamație a mușchilor, care poate include dureri musculare sau slăbiciune musculară
- inflamație a mușchiului inimii, care poate include dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau durere în piept (miocardită)
- inflamație a pancreasului, care poate include dureri abdominale, greață și vărsături
- inflamație a pielii, care poate include erupție trecătoare pe piele, mâncărime, vezicule pe piele, descumare sau răni și/sau ulceratii în gură sau la nivelul mucoaselor din interiorul nasului, gâtului sau zonei genitale
- o tulburare imunitară care poate afecta plămânii, pielea, ochii și/sau ganglionii limfatici (sarcoidoză)
- inflamație a creierului, care poate include confuzie, febră, probleme de memorie sau convulsii (encefalită)
- durere, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; probleme ale vezicii urinare sau ale intestinului, inclusiv necesitatea de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultate la urinare și constipație (mielită)
- inflamație și cicatrizare a căilor biliare, care pot include durere în partea superioară dreaptă a stomacului, umflarea ficatului sau splinei, oboseală, mâncărime, sau îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (colangită sclerozantă)
- inflamație a stomacului (gastrită)
- scădere a funcției glandei paratiroide, care se poate manifesta cu crampe sau spasme musculare, oboseală și slăbiciune (hipoparatiroidism)
- inflamație a învelișului inimii, care poate include durere în piept, dificultăți de respirație sau senzație de oboseală (pericardită)
- reacții legate de administrarea în perfuzie, care pot include dificultăți de respirație, mâncărimi sau erupții trecătoare pe piele, amețeală sau febră

Complicații, incluzând boală grefă contra gazdă (BGcG), la persoane cu transplant de măduvă osoasă (celule stem) care utilizează celule stem de la donator (alogen). Aceste complicații pot fi grave și pot duce la deces. Acestea pot apărea dacă vi s-a efectuat un astfel de transplant în trecut sau dacă vi se va efectua în viitor. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a observa apariția semnelor și simptomelor, care pot include erupție trecătoare pe piele, inflamație a ficatului, durere abdominală sau diaree.

Copii și adolescenți

Nu administrați KEYTRUDA copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, exceptând copiii și adolescenții:

- cu limfom Hodgkin classic, cu vârsta de 3 ani și peste
- cu melanom, cu vârsta de 12 ani și peste.

KEYTRUDA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră:

- Dacă luați alte medicamente care duc la slăbirea sistemului dumneavoastră imunitar. Exemple de aceste medicamente pot include corticosteroizi, cum este prednison. Aceste medicamente pot interfera cu efectul KEYTRUDA. Cu toate acestea, atunci când sunteți tratat cu KEYTRUDA, medicul dumneavoastră vă poate administra corticosteroizi pentru a reduce reacțiile adverse pe care le-ați putea avea cu KEYTRUDA. De asemenea, vi se pot administra corticosteroizi înainte de administrarea KEYTRUDA în asociere cu chimioterapie, pentru a preveni și/sau trata greața, vărsăturile și alte reacții adverse cauzate de chimioterapie.
- Dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina

- Nu trebuie să utilizați KEYTRUDA dacă sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră recomandă în mod specific acest lucru.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, spuneți medicului dumneavoastră.
- KEYTRUDA poate fi dăunător copilului dumneavoastră nenăscut sau poate provoca moartea acestuia.
- Dacă sunteți femeie aflată la vârstă fertilă, trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție pe durata tratamentului cu KEYTRUDA și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză administrată.

Alăptarea

- Dacă alăptați, spuneți medicului dumneavoastră.
- Nu alăptați pe durata tratamentului cu KEYTRUDA.
- Nu se cunoaște dacă KEYTRUDA trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

KEYTRUDA are o influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Senzația de amețeală, oboseală sau slăbiciune sunt reacții adverse posibile ale KEYTRUDA. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat KEYTRUDA decât dacă sunteți sigur că vă simțiți bine.

3. Cum vi se administrează KEYTRUDA

KEYTRUDA vi se va administra într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cancerului.

- Doza recomandată de KEYTRUDA la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni.
- Doza recomandată de KEYTRUDA la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste cu limfom Hodgkin clasic și la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom, este de 2 mg/kg greutate corporală (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni.
- Medicul dumneavoastră vă va administra KEYTRUDA sub forma unei perfuzii într-o venă (intravenos) cu durata de aproximativ 30 de minute.
- Medicul dumneavoastră va hotărî de câte administrări ale tratamentului aveți nevoie.

Dacă nu vă prezentați la o programare pentru administrarea KEYTRUDA

- Contactați imediat medicul dumneavoastră pentru a face o reprogramare.
- Este foarte important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă opriți administrarea KEYTRUDA

Oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu opriți tratamentul cu KEYTRUDA cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

De asemenea, această informație o veți găsi și în cardul pacientului pe care vi-l va înmâna medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest card și să îl arătați partenerului (partenerei) sau îngrijitorilor dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când vi se administrează KEYTRUDA, puteți avea unele reacții adverse grave. Vezi pct. 2.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul administrării numai a pembrolizumab:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scădere a numărului de celule roșii din sânge
- activitate redusă a glandei tiroide
- scădere a poftei de mâncare
- dureri de cap
- dificultăți de respirație; tuse
- diaree; dureri la nivelul stomacului; greață; vărsături; constipație
- mâncărimi; erupție trecătoare pe piele
- durere la nivelul mușchilor și oaselor; durere la nivelul articulațiilor
- senzație de oboseală; senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuite; umflare; febră

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție la nivelul plămânilor
- scădere a numărului de trombocite (aparitia cu mai mare ușurință a vânătăilor sau sângerărilor); scădere a numărului de celule albe din sânge (neutrofile; limfocite)
- reacții asociate administrării în perfuzie a medicamentului
- glandă tiroidă cu activitate mult crescută; bufeuri
- scădere a valorilor de sodiu, potasiu sau calciu în sânge
- tulburări de somn
- amețală; inflamație a nervilor care determină senzație de amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere sub formă de arsură la nivelul brațelor și picioarelor; senzație de lipsă de energie; modificare a gustului
- ochi uscat
- ritm anormal de bătaie al inimii
- tensiune arterială mare
- inflamație a plămânilor
- inflamație a intestinelor; gură uscată
- inflamație a ficatului
- erupții trecătoare pe piele de culoare roșie, în relief, uneori pline cu lichid; inflamație a pielii; pete decolorate la nivelul pielii; piele uscată, cu senzație de mâncărime; cădere a părului; probleme ale pielii asemănătoare cu acneea
- durere, crampe sau sensibilitate la nivel muscular; durere la nivelul brațelor sau picioarelor; durere la nivelul articulațiilor cu umflarea acestora
- boală asemănătoare gripei; frisoane
- creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge; creștere a valorii calciului în sânge; valori anormale ale testului funcției rinichiului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- o scădere a numărului de celule albe din sânge (leucocite); răspuns inflamator împotriva trombocitelor; o creștere a numărului de celule albe din sânge (eozinofile)
- o tulburare imunitară care poate afecta plămânii, pielea, ochii și/sau ganglionii limfatici (sarcoidoză)

- scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale; inflamație a glandei hipofize situată la baza creierului; inflamație a tiroidei
- diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică
- o afecțiune în care apare cu ușurință slăbiciune și oboseală a mușchilor; convulsii
- inflamație a ochilor; durere, iritație, mâncărimi sau înroșire la nivelul ochilor; sensibilitate la lumină care produce disconfort; apariția de pete în câmpul vizual
- inflamație a mușchiului inimii, care se poate manifesta prin dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau durere în piept (miocardită); inflamație a învelișului inimii, care se poate manifesta prin durere în piept, dificultăți de respirație sau senzație de oboseală (pericardită); acumulare de lichid în jurul inimii
- inflamație a pancreasului; inflamație a stomacului; o rană care se dezvoltă pe mucoasa interioară a stomacului sau partea superioară a intestinului subțire
- formațiuni de piele îngroșată, uneori însoțite de scuame; apariția pe piele a unor umflături mici, noduli sau leziuni; modificări ale culorii părului
- inflamație a învelișului din jurul tendoanelor
- inflamație a rinichilor
- creștere a valorii plasmatică a amilazei, o enzimă care descompune amidonul

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- răspuns inflamator împotriva celulelor roșii din sânge; o afecțiune denumită limfocitocitoză hemofagocitică, în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecției, numite histiocite și limfocite, care pot determina diverse simptome; senzație de slăbiciune, confuzie, dificultăți de respirație sau dacă pielea dumneavoastră pare palidă (semne ale unui număr scăzut de celule roșii din sânge, posibil din cauza unui tip de anemie denumită aplazie pură a celulelor roșii)
- scădere a funcției glandei paratiroide, care se poate manifesta sub formă de crampe sau spasme musculare, oboseală și slăbiciune
- o inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie a extremităților (sindrom Guillain-Barré); inflamație a creierului, care poate apărea sub formă de confuzie, febră, probleme de memorie sau convulsii (encefalită); durere, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; probleme ale vezicii urinare sau ale intestinului, inclusiv necesitatea de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultate la urinare și constipație (mielită); umflare a nervului optic care poate duce la pierderea vederii la unul sau ambii ochi, durere la mișcarea ochilor și/sau pierdere a vederii în culori (nevrită optică); inflamație a membranei care căptușește măduva spinării și creierul, care se poate manifesta ca rigiditate a cefei, durere de cap, febră, sensibilitate a ochilor la lumină, senzație de greață sau vărsături (meningită)
- inflamare a vaselor de sânge
- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină); o gaură la nivelul intestinului subțire; boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)
- inflamație a căilor biliare
- mâncărime, vezicule pe piele, descuamare sau răni și/sau ulcerări în gură sau la nivelul mucoaselor din interiorul nasului, gâtului sau zonei genitale (sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică); umflături sensibile, roșii sub piele
- o boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichide necesare organismului, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren)
- inflamație a vezicii urinare, care poate apărea sub formă de urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie, radioterapie sau chimioterapie împreună cu radioterapie:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- scădere a numărului de celule roșii din sânge; scădere a numărului de celule albe din sânge (neutrofile); scădere a numărului de trombocite (apariția cu mai mare ușurință a vânătăilor sau sângerărilor)

- activitate redusă a glandei tiroide
- scădere a valorii de potasiu în sânge; scădere a poftei de mâncare
- tulburări de somn
- inflamație a nervilor care determină senzație de amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere sub formă de arsură la nivelul brațelor și picioarelor; dureri de cap
- dificultăți de respirație; tuse
- diaree; greață; vărsături; dureri la nivelul stomacului; constipație
- erupție trecătoare pe piele; cădere a părului; mâncărimi
- durere la nivelul mușchilor și oaselor; durere la nivelul articulațiilor
- senzație de oboseală; senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuite; febră; umflare
- creștere a valorii din sânge a enzimei ficatului alanin aminotransferază; creștere a valorii din sânge a enzimei ficatului aspartat aminotransferază

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție la nivelul plămânilor
- scădere a numărului de celule albe din sânge (neutrofile) cu prezența febrei; scădere a numărului de celule albe din sânge (leucocite, limfocite)
- reacție asociată administrării în perfuzie a medicamentului
- scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale; glandă tiroidă cu activitate mult crescută; inflamație a tiroidei
- scădere a valorilor de sodiu sau calciu în sânge
- amețeală; modificare a gustului
- ochi uscat
- ritm anormal de bătaie al inimii
- tensiune arterială mare
- inflamație a plămânilor
- inflamație a intestinelor; inflamație a stomacului; gură uscată
- inflamație a ficatului
- erupții trecătoare pe piele de culoare roșie, în relief, uneori pline cu lichid; inflamație a pielii; probleme ale pielii asemănătoare cu acnea; piele uscată, cu senzație de mâncărime
- durere, crampe sau sensibilitate la nivel muscular; durere la nivelul brațelor sau picioarelor; durere la nivelul articulațiilor cu umflarea acestora
- afectare bruscă a rinichilor
- boală asemănătoare gripei; frisoane
- creștere a bilirubinei în sânge; creștere a fosfatazei alcaline hepatice în sânge; valori anormale ale testului funcției rinichiului; creștere a valorii calciului în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- răspuns inflamator împotriva celulelor roșii din sânge; o creștere a numărului de celule albe din sânge (eozinofile)
- inflamație a glandei hipofize situată la baza creierului
- diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică
- inflamație a creierului, care poate apărea sub formă de confuzie, febră, probleme de memorie sau convulsii (encefalită); convulsii; senzație de lipsă de energie
- inflamație a ochilor; durere, iritație, mâncărimi sau înroșire la nivelul ochilor; sensibilitate la lumină care produce disconfort; apariția de pete în câmpul vizual
- inflamație a mușchiului inimii, care se poate manifesta prin dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau durere în piept (miocardită); inflamație a învelișului inimii, care se poate manifesta prin durere în piept, dificultăți de respirație sau senzație de oboseală (pericardită); acumulare de lichid în jurul inimii
- inflamare a vaselor de sânge
- inflamație a pancreasului; o rană care se dezvoltă pe mucoasa interioară a stomacului sau partea superioară a intestinului subțire
- formațiuni de piele îngroșată, uneori însoțite de scuame; pete decolorate la nivelul pielii; apariția pe piele a unor umflături mici, noduli sau leziuni
- inflamație a învelișului din jurul tendoanelor

- inflamație a rinichilor; inflamație a vezicii urinare, care poate apărea sub formă de urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior
- creștere a valorii plasmatică a amilazei, o enzimă care descompune amidonul

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- răspuns inflamator împotriva trombocitelor
- o tulburare imunitară care poate afecta plămânii, pielea, ochii și/sau ganglionii limfatici (sarcoidoză)
- scădere a funcției glandei paratiroide, care se poate manifesta sub formă de crampe sau spasme musculare, oboseală și slăbiciune
- o afecțiune în care apare cu ușurință slăbiciune și oboseală a mușchilor; o inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie a extremităților (sindrom Guillain-Barré); durere, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; probleme ale vezicii urinare sau ale intestinului, inclusiv necesitatea de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultate la urinare și constipație (mielită); umflare a nervului optic care poate duce la pierderea vederii la unul sau ambii ochi, durere la mișcarea ochilor și/sau pierdere a vederii în culori (nevrită optică); inflamație a membranei care căptușește măduva spinării și creierul, care se poate manifesta ca rigiditate a cefei, durere de cap, febră, sensibilitate a ochilor la lumină, senzație de greață sau vărsături (meningită)
- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină); o gaură la nivelul intestinului subțire; boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)
- inflamație a căilor biliare
- mâncărime, vezicule pe piele, descumare sau răni și/sau ulcerări în gură sau la nivelul mucoaselor din interiorul nasului, gâtului sau zonei genitale (sindrom Stevens-Johnson); umflături sensibile, roșii sub piele; modificări ale culorii părului
- o boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichide necesare organismului, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren)

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu pembrolizumab administrat în asociere cu axitinib sau lenvatinib:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții urinare (frecvență crescută de urinare și durere la urinare)
- scădere a numărului de celule roșii din sânge
- activitate redusă a glandei tiroide
- scădere a poftei de mâncare
- dureri de cap; modificare a gustului
- tensiune arterială mare
- dificultăți de respirație; tuse
- diaree; dureri la nivelul stomacului; greață; vărsături; constipație
- erupție trecătoare pe piele; mâncărime
- durere la nivelul articulațiilor; durere la nivelul mușchilor și oaselor; durere, crampe sau sensibilitate la nivel muscular; durere la nivelul brațelor sau picioarelor
- senzație de oboseală; senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuite; umflare; febră
- creștere a valorii plasmatică a lipazei, o enzimă care descompune grăsimile; creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge; valori anormale ale testului funcției rinichiului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție la nivelul plămânilor
- scădere a numărului de celule albe din sânge (neutrofile, limfocite, leucocite); scădere a numărului de trombocite (apariția cu mai mare ușurință a vânătăilor sau sângerărilor)
- reacție asociată administrării în perfuzie a medicamentului
- scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale; glandă tiroidă cu activitate mult crescută; inflamație a tiroidei
- scădere a valorilor de sodiu, potasiu sau calciu în sânge

- tulburări de somn
- amețeală; inflamație a nervilor care determină senzație de amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere sub formă de arsură la nivelul brațelor și picioarelor; senzație de lipsă de energie
- ochi uscat
- ritm anormal de bătaie al inimii
- inflamație a plămânilor
- inflamație a intestinelor; inflamație a pancreasului; inflamație a stomacului; gură uscată
- inflamație a ficatului
- erupții trecătoare pe piele de culoare roșie, în relief, uneori pline cu lichid; inflamație a pielii; piele uscată; probleme ale pielii asemănătoare cu acneea; cădere a părului
- durere la nivelul articulațiilor cu umflarea acestora
- inflamație a rinichilor
- boală asemănătoare gripei; frisoane
- creștere a valorii plasmatică a amilazei, o enzimă care descompune amidonul; creștere a valorii bilirubinei în sânge; creștere a valorii din sânge a enzimei ficatului cunoscută sub numele de fosfatază alcalină; creștere a valorii calciului în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- o creștere a numărului de celule albe din sânge (eozinofile)
- inflamație a glandei hipofize situată la baza creierului
- diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică
- o afecțiune în care apare cu ușurință slăbiciune și oboseală a mușchilor; inflamație a creierului, care poate apărea sub formă de confuzie, febră, probleme de memorie sau convulsii (encefalită)
- inflamație a ochilor; durere, iritație, mâncărime sau înroșire la nivelul ochilor; sensibilitate la lumină care produce disconfort; apariția de pete în câmpul vizual
- inflamație a mușchiului inimii, care se poate manifesta prin dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau durere în piept (miocardită); acumulare de lichid în jurul inimii
- inflamare a vaselor de sânge
- o rană care se dezvoltă pe mucoasa interioară a stomacului sau partea superioară a intestinului subțire
- piele uscată, cu senzație de mâncărime; formațiuni de piele îngroșată, uneori însoțite de scuame; pete decolorate la nivelul pielii; apariția pe piele a unor umflături mici, noduli sau leziuni; modificări ale culorii părului
- inflamație a învelișului din jurul tendoanelor

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- scădere a funcției glandei paratiroide, care se poate manifesta sub formă de crampe sau spasme musculare, oboseală și slăbiciune
- umflare a nervului optic care poate duce la pierderea vederii la unul sau ambii ochi, durere la mișcarea ochilor și/sau pierdere a vederii în culori (nevrită optică)
- o gaură la nivelul intestinului subțire
- mâncărime, vezicule pe piele, descuamare sau răni și/sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoaselor din interiorul nasului, gâtului sau zonei genitale (necroliză epidermică toxică sau sindrom Stevens-Johnson)
- o boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichide necesare organismului, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren)
- inflamație a vezicii urinare, care poate apărea sub formă de urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină); boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

Erupția trecătoare pe piele este mai frecventă atunci când KEYTRUDA este administrat în asociere cu enfortumab vedotin decât în cazul administrării numai a KEYTRUDA.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează KEYTRUDA

Flacon nedeschis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După pregătirea perfuziei

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de până la 42 zile la temperaturi de 2 °C până la 8 °C sau la temperaturi de 23 °C până la 27 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 7 zile la temperaturi de 2 °C până la 8 °C sau 12 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate. Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

Nu păstrați cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KEYTRUDA

Substanța activă este pembrolizumab.

Un flacon cu 4 ml conține pembrolizumab 100 mg.

Fiecare ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg.

Celelalte componente sunt L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, zaharoză, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată KEYTRUDA și conținutul ambalajului

KEYTRUDA este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, cu pH-ul 5,2-5,8.

Este disponibil în cutii conținând unul sau două flacoane din sticlă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea și administrarea perfuziei

- Nu agitați flaconul.
- Aduceți flaconul la temperatura camerei (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$).
- Înainte de diluare, flaconul cu lichid poate fi scos de la frigider (temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$) pentru un interval de până la 24 ore.
- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare, pentru a depista prezența particulelor și a modificărilor de culoare. Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Aruncați flaconul dacă se observă particule vizibile.
- Extrageți volumul necesar până la 4 ml (100 mg) de concentrat și transferați într-o pungă pentru administrare intravenoasă care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a pregăti o soluție diluată cu o concentrație finală care variază între 1 și 10 mg/ml. Fiecare flacon conține o cantitate de umplere suplimentară de 0,25 ml (conținut total 4,25 ml pe flacon) pentru a asigura recuperarea a 4 ml de concentrat. Omogenizați soluția diluată răsturnând cu grijă punga.
- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de până la 42 zile la temperaturi de 2°C până la 8°C sau la temperaturi de 23°C până la 27°C . Din punct de vedere microbiologic, medicamentul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 7 zile la temperaturi de 2°C până la 8°C sau 12 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate. Dacă se păstrează la frigider, flacoanele și/sau pungile pentru soluție intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. În soluția diluată pot fi observate particule proteice translucide până la albe. Administrați soluția perfuzabilă intravenos pe durata a 30 minute utilizând un filtru steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiuni de $0,2\text{-}5\text{ }\mu\text{m}$, încorporat sau aplicat liniei intravenoase.
- Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- KEYTRUDA este indicat pentru o singură utilizare. Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.