**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdym ml koncentratu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

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

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek

nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi ≥ 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.

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

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

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

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, malignant pleural mesothelioma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowatego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych.

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

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

Rak urotelialny

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany po radykalnej cystektomii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z resekcyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym mięśniówkę (ang. MIBC, muscle invasive bladder cancer).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

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

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

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.

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

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

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)

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

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

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

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

*Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)*
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:

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

*Nowotwory inne niż rak jelita grubego*
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

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

Rak przełyku

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo

zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1).

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

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

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

Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.

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

Rak szyjki macicy

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

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

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

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

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

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

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

Rak jajnika

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z paklitakselem, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany do stosowania w leczeniu platynoopornego nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy otrzymali jeden lub dwa wcześniejsze ogólnoustrojowe schematy leczenia.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Pacjenci otrzymujący pembrolizumab podawany podskórnie mogą zmienić sposób podania na podanie dożylne następnej zaplanowanej dawki. Pacjenci otrzymujący pembrolizumab podawany dożylnie mogą zmienić na podanie podskórne następnej zaplanowanej dawki.

Ocena ekspresji PD-L1

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

Badanie na obecność MSI/MMR

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

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana w infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

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

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

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

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

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

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu MIBC u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jako 4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub jako 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalną cystektomię lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie w leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jako 13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni, lub do nawrotu choroby albo do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu MIBC u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jako 3 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalną cystektomię lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie w leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jako 14 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni, lub do nawrotu choroby albo do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego, miejscowo zaawansowanego HNSCC, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jako 2 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 1 dawkę po 400 mg lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny jako 3 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni, a następnie leczenie produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii jako 12 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w leczeniu adjuwantowym.

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu TNBC, pacjentkom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 8 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 9 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek po 400 mg co

6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentki, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinny otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.

W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, pacjentkom należy podawać produkt leczniczy KEYTRUDA jednocześnie z chemioradioterapią, a następnie produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii. Produkt leczniczy KEYTRUDA może być podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub dawce 400 mg co 6 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące.

*Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz również punkt 4.4)*
Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w Tabeli 1.

**Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA**

| **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym** | **Stopień nasilenia** | **Modyfikacja leczenia** |
|---|---|---|
| Zapalenie płuc | Stopień 2. | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopnie 3. lub 4., lub nawracające stopnia 2. | Zakończyć |
| Zapalenie jelita grubego | Stopnie 2. lub 3. | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień 4. lub nawracające stopnia 3. | Zakończyć |
| Zapalenie nerek | Stopień 2. ze stężeniami kreatyniny > 1,5 do ≤ 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień ≥ 3. ze stężeniami kreatyniny > 3 razy powyżej GGN | Zakończyć |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2. i zapalenie przysadki mózgowej | Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej |

| **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym** | **Stopień nasilenia** | **Modyfikacja leczenia** |
|---|---|---|
| | Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowe zapalenie przysadki mózgowej<br><br>Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia ≥ 3. (stężenia glukozy > 250 mg/dl lub > 13,9 mmol/l) lub z kwasicą ketonową<br><br>Nadczynność tarczycy stopnia ≥ 3. | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*<br><br>U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć. |
| | Niedoczynność tarczycy | Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii. |
| Zapalenie wątroby<br><br>**UWAGA:** wytyczne dotyczące dawkowania u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC) leczonych **pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem** ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych zamieszczono pod tabelą. | Stopień 2. z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 1,5 do 3 razy powyżej GGN | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień ≥ 3. z aktywnością AspAT lub AlAT > 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 razy powyżej GGN | Zakończyć |
| | U pacjentów z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT ≥ 50% trwającym ≥ 1 tydzień | Zakończyć |
| Reakcje skórne | Stopień 3. lub podejrzewanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS, Stevens-Johnson syndrome) lub martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka (ang. TEN, toxic epidermal necrolysis) | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień 4. lub potwierdzony SJS lub TEN | Zakończyć |
| **Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym** | Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2. lub stopień 3.) | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |

| **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym** | **Stopień nasilenia** | **Modyfikacja leczenia** |
|---|---|---|
| | Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.<br>Zapalenie mózgu stopnia 3. lub 4.<br>Zespół Guillain-Barré stopnia 3. lub 4. | Zakończyć |
| | Stopień 4. lub nawracające stopnia 3. | Zakończyć |
| Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej† | Stopień 2. | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopnie 3. lub 4. | Zakończyć |
| **Reakcje związane z infuzją dożylną** | Stopnie 3. lub 4. | Zakończyć |

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

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

† Występujący jako zespół nakładania się dowolnych dwóch lub wszystkich trzech stanów chorobowych. Przy ocenie zalecanej modyfikacji leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA należy uwzględnić najwyższy stopień nasilenia poszczególnych zdarzeń według CTCAE.

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

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

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

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

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

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

najmniej 2-krotnie powyżej GGN, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA i aksytynibu oraz rozważyć leczenie kortykosteroidami.

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

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

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

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

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

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

Sposób podawania

Ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiolki, aby upewnić się, że właściwa postać produktu leczniczego (dożylna lub podskórna) jest przygotowywana i podawana pacjentowi zgodnie z zaleceniami, aby zmniejszyć ryzyko błędów w podawaniu produktu leczniczego.

**Produkt leczniczy KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Produkt leczniczy KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie jest przeznaczony do podawania podskórnego.**
Produkt leczniczy KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA w postaci dożylnej nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

Produktu leczniczego KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy zastępować lub podawać z pembrolizumabem podawanym podskórnie, ponieważ mają one różne zalecane dawki i drogi podawania.

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

W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać po podaniu enfortumabu wedotyny, jeśli jest podawany tego samego dnia.

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

## 4.3 Przeciwwskazania

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

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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

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

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

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

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

Z danych z badań obserwacyjnych u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą autoimmunologiczną (ang. AID, autoimmune disease) wynika, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych może być zwiększone w porównaniu z ryzykiem u pacjentów bez wcześniej istniejącego AID. Dodatkowo, zaostrzenia podstawowego AID były częste, ale większość z nich była łagodna i możliwa do opanowania.

*Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym*
U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzewania zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna,

a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2. (patrz punkt 4.2).

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

*Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym*
Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Działania niepożądane związane z przeszczepieniem

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

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

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

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

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

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

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

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

*Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10*
Populacja badana w badaniu KEYNOTE-052, dobrana z uwzględnieniem rokowania i charakterystyki choroby w punkcie początkowym badania, obejmowała część pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, dla których korzyści oceniono w badaniu porównawczym (KEYNOTE-361). W badaniu KEYNOTE-361 w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię odnotowano większą liczbę zgonów w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie (patrz punkt 5.1). Nie można było zidentyfikować żadnych konkretnych czynników związanych z wczesnymi zgonami. Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy kwalifikują się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. Do badania KEYNOTE-052 włączono również pacjentów kwalifikujących się do monochemioterapii, dla których dane z badania randomizowanego nie są dostępne. Dodatkowo, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w gorszym stanie (np. ze stopniem sprawności 3 w skali ECOG), którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii. Z tego względu w tej populacji pembrolizumab należy stosować ostrożnie, po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

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

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

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

*Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi*
Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii (patrz punkty 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod

leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią) (patrz punkt 5.1).

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

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

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

*Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR*
W badaniu KEYNOTE-177 współczynniki ryzyka (ang. HR, hazard ratio) dla zdarzeń dotyczących całkowitego przeżycia były wyższe w przypadku stosowania pembrolizumabu w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii w okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia, przy czym później wykazano długoterminowy korzystny wpływ pembrolizumabu na przeżycie (patrz punkt 5.1).

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

Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych
Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności ≥ 2 w skali ECOG (z wyjątkiem pacjentów z rakiem urotelialnym i RCC); z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C (z wyjątkiem pacjentów z BTC); z aktywną układową chorobą autoimmunologiczną; ze śródmiąższowym zapaleniem płuc; z zapaleniem płuc w wywiadzie, u których było konieczne zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami; z ciężką nadwrażliwością na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3. wymagające

leczenia kortykosteroidami (w dawce > 10 mg/dobę prednizonu lub dawce równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnymi wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny > 1,5 x GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny > 1,5 x GGN, AspAT, AlAT > 2,5 x GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdym ml koncentratu. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

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

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

rozwijającego się płodu. Nie należy stosować pembrolizumabu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pembrolizumabu.

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

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

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

*Pembrolizumab w monoterapii (patrz punkt 4.2)*
Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną (patrz punkt 4.4). Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

*Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, radioterapią (ang. RT, radiation therapy) lub chemioradioterapią (ang. CRT, chemoradiotherapy) (patrz punkt 4.2)*
W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dotyczącą odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, RT lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 7015 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc albo co 6 tygodni w dawce wynoszącej 400 mg. Do najczęściej występujących działań

niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (51%), nudności (50%), zmęczenie (36%), biegunka (35%), zaparcia (32%), wymioty (27%) i zmniejszenie łaknienia (26%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapię lub RT z chemioterapią lub bez chemioterapii) i 79% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem lub RT z chemioterapią lub bez chemioterapii, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 77% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub w skojarzeniu z CRT) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub tylko CRT, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej występowały one z częstością wynoszącą 44% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 30% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentek z rakiem jajnika występowały one z częstością wynoszącą 83% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

*Pembrolizumab w skojarzeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. TKI, tyrosine kinase inhibitor) (patrz punkt 4.2)*
W przypadku podawania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dotyczącą aksytynibu lub lenwatynibu. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu związane z zaawansowanym RCC podano w ChPL produktu leczniczego Kisplyx, a z zaawansowanym rakiem endometrium w ChPL produktu leczniczego Lenvima. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania aksytynibu związane z podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych, patrz także punkt 4.4.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, RT lub CRT lub

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

**Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem†**

| **Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania** | **Monoterapia** | **Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią** | **Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem** |
|---|---|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | | | |
| Bardzo często | | | infekcje dróg moczowych |
| Często | zapalenie płuc | zapalenie płuc | zapalenie płuc |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | | | |
| Bardzo często | niedokrwistość | niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia | niedokrwistość |
| Często | trombocytopenia, neutropenia, limfopenia | gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia | neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia |
| Niezbyt często | leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia | niedokrwistość hemolityczna*, eozynofilia | eozynofilia |
| Rzadko | niedokrwistość hemolityczna*, limfohistiocytoza hemofagocytarna, wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa | immunologiczna trombocytopenia | |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | | | |
| Często | reakcja związana z infuzją dożylną* | reakcja związana z infuzją dożylną* | reakcja związana z infuzją dożylną* |
| Niezbyt często | sarkoidoza* | | |
| Rzadko | | sarkoidoza | |
| Częstość nieznana | odrzucenie przeszczepionego narządu litego | | |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | | | |
| Bardzo często | niedoczynność tarczycy* | niedoczynność tarczycy* | niedoczynność tarczycy |

| **Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania** | **Monoterapia** | **Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią** | **Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem** |
|---|---|---|---|
| Często | nadczynność tarczycy | niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy*, zapalenie tarczycy* | niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy* |
| Niezbyt często | niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie przysadki mózgowej*, zapalenie tarczycy* | zapalenie przysadki mózgowej* | zapalenie przysadki mózgowej* |
| Rzadko | niedoczynność przytarczyc | niedoczynność przytarczyc | niedoczynność przytarczyc |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | |
| Bardzo często | zmniejszenie łaknienia | hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia | zmniejszenie łaknienia |
| Często | hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia | hiponatremia, hipokalcemia | hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia |
| Niezbyt często | cukrzyca typu 1* | cukrzyca typu 1* | cukrzyca typu 1* |
| **Zaburzenia psychiczne** | | | |
| Bardzo często | | bezsenność | |
| Często | bezsenność | | bezsenność |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | |
| Bardzo często | ból głowy | neuropatia obwodowa, ból głowy | ból głowy, zaburzenia smaku |
| Często | zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku | zawroty głowy, zaburzenia smaku | zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg |
| Niezbyt często | zespół miasteniczny*¶, epilepsja | zapalenie mózgu*, letarg | zespół miasteniczny*¶, zapalenie mózgu* |
| Rzadko | zespół Guillain-Barré*, zapalenie mózgu*, zapalenie rdzenia kręgowego*, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)* | zespół miasteniczny*¶, zespół Guillain-Barré*, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu wzrokowego, epilepsja, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne) | zapalenie nerwu wzrokowego |
| **Zaburzenia oka** | | | |
| Często | suchość oczu | suchość oczu | suchość oczu |
| Niezbyt często | zapalenie błony naczyniowej oka* | zapalenie błony naczyniowej oka* | zapalenie błony naczyniowej oka* |
| Rzadko | zespół Vogta-Koyanagi-Harady | | zespół Vogta-Koyanagi-Harady |

| **Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania** | **Monoterapia** | **Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią** | **Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem** |
|---|---|---|---|
| **Zaburzenia serca** | | | |
| Często | zaburzenia rytmu serca‡ (w tym migotanie przedsionków) | zaburzenia rytmu serca‡ (w tym migotanie przedsionków) | zaburzenia rytmu serca‡ (w tym migotanie przedsionków) |
| Niezbyt często | zapalenie mięśnia sercowego¶, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy | zapalenie mięśnia sercowego*¶, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy | zapalenie mięśnia sercowego¶, wysięk osierdziowy |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | |
| Bardzo często | | | nadciśnienie tętnicze |
| Często | nadciśnienie tętnicze | nadciśnienie tętnicze | |
| Niezbyt często | | zapalenie naczyń* | zapalenie naczyń* |
| Rzadko | zapalenie naczyń* | | |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | |
| Bardzo często | duszność, kaszel | duszność, kaszel | duszność, kaszel |
| Często | zapalenie płuc* | zapalenie płuc* | zapalenie płuc* |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | |
| Bardzo często | biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia | biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha*, zaparcia | biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia |
| Często | zapalenie jelita grubego*, suchość w jamie ustnej | zapalenie jelita grubego*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej | zapalenie jelita grubego*, zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej |
| Niezbyt często | zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie przewodu pokarmowego* | zapalenie trzustki*, owrzodzenie przewodu pokarmowego* | owrzodzenie przewodu pokarmowego* |
| Rzadko | zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia | zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia | perforacja jelita cienkiego |
| Częstość nieznana | | | zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | |
| Często | zapalenie wątroby* | zapalenie wątroby* | zapalenie wątroby* |
| Rzadko | stwardniające zapalenie dróg żółciowych | stwardniające zapalenie dróg żółciowych* | |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | |
| Bardzo często | świąd*, wysypka* | łysienie, świąd*, wysypka* | wysypka*, świąd* |

| **Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania** | **Monoterapia** | **Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią** | **Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem** |
|---|---|---|---|
| Często | ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo*, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry | ciężkie reakcje skórne*, zapalenie skóry, rumień, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk | ciężkie reakcje skórne*, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, łysienie |
| Niezbyt często | łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, grudki, zmiana koloru włosów | łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, bielactwo*, grudki | wyprysk, rogowacenie liszajowate*, łuszczyca, bielactwo*, grudki, zmiana koloru włosów |
| Rzadko | zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozpływna naskórka | zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów | martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | |
| Bardzo często | bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów | ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe* | ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe*, zapalenie mięśni*¶, bóle kończyn |
| Często | zapalenie mięśni*¶, bóle kończyn, zapalenie stawów* | zapalenie mięśni*¶, bóle kończyn, zapalenie stawów* | zapalenie stawów* |
| Niezbyt często | zapalenie pochewki ścięgna* | zapalenie pochewki ścięgna* | zapalenie pochewki ścięgna* |
| Rzadko | zespół Sjögrena | zespół Sjögrena | zespół Sjögrena |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | | | |
| Często | | ostre uszkodzenie nerek | zapalenie nerek* |
| Niezbyt często | zapalenie nerek* | zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego | |
| Rzadko | niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego | | niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | |
| Bardzo często | zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka | zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk* | zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka |
| Często | objawy grypopodobne, dreszcze | objawy grypopodobne, dreszcze | objawy grypopodobne, dreszcze |

| Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania | Monoterapia | Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią | Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem |
|---|---|---|---|
| **Badania diagnostyczne** | | | |
| Bardzo często | | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |
| Często | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiperkalcemia | zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia |
| Niezbyt często | zwiększenie aktywności amylazy | zwiększenie aktywności amylazy | |

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

‡Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

¶Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni i miastenia rzekomoporaźna mogą występować jednocześnie (jako zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej).

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

- niedokrwistość hemolityczna (niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna i niedokrwistość hemolityczna z ujemnym odczynem Coombsa)
- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza)
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna)
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy)
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy oraz pierwotna niedoczynność kory nadnerczy)
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym)
- nadczynność tarczycy (choroba Gravesa)
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej)
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie)
- zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu)
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna)
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)

- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyniówki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciałka rzęskowego)
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym)
- zapalenie osierdzia (zapalenie osierdzia o podłożu autoimmunologicznym, zapalenie opłucnej i osierdzia oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia)
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic)
- zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc)
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
- zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit)
- zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka, krwotoczne zapalenie żołądka oraz zapalenie żołądka o podłożu immunologicznym)
- zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym)
- owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy)
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym)
- świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)
- wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
- ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczająca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym)
- bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)
- rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)
- bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)
- zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza)
- zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym)
- zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)
- zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek)
- obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek, obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)

*Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (patrz punkt 4.2)*
W przypadku, gdy pembrolizumab jest podawany w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dotyczącą enfortumabu wedotyny.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oceniono u 564 pacjentów z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu.
Ogólnie, obserwowano, że częstość występowania działań niepożądanych w przypadku zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny była większa niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się enfortumab wedotyny i dłuższy czas trwania leczenia skojarzonego.
Działania niepożądane były na ogół podobne do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów otrzymujących pembrolizumab lub enfortumab wedotyny w monoterapii. Częstość występowania wysypki plamisto-grudkowej wynosiła 36% wszystkich stopni (10% stopni 3-4) i była większa niż zaobserwowano podczas stosowania pembrolizumabu w monoterapii.
Ogólnie, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat, szczególnie w przypadku ciężkich zdarzeń

niepożądanych (odpowiednio 56,3% i 35,3%) oraz zdarzeń ≥ 3. stopnia (odpowiednio 80,3% i 64,2%), podobnie do obserwowanych w przypadku zastosowania chemioterapii jako komparatora.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oceniano u 570 pacjentów z MIBC, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie kontynuowane po radykalnej cystektomii jako leczenie adjuwantowe. Ogólnie, obserwowano, że częstość występowania działań niepożądanych w przypadku zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny była większa niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się enfortumab wedotyny. Działania niepożądane były na ogół podobne do tych występujących u pacjentów z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny.

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

*Działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4)*

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

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

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

*Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym*
Zapalenie wątroby wystąpiło u 80 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 12 (0,2%), 55 (0,7%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: od 8 dni do 26,3 miesiąca).

Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 29,0+ miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 37 (0,5%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 60 pacjentów.

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

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

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

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

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

leczonych pembrolizumabem w leczeniu neoadjuwantowym oraz w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w leczeniu adjuwantowym (n=361) częstość występowania niedoczynności tarczycy wynosiła 24,7%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem (n=1456) częstość występowania niedoczynności tarczycy wynosiła 46,2% (wszystkich stopni), przy czym stopień 3 lub 4 wystąpił u 0,8% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z czerniakiem, NDRP oraz RCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=2060) wyniosła 18,5%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

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

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

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

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

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

*Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w raku nerkowokomórkowym (ang. RCC)*
W badaniu klinicznym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, którym podawano pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem obserwowano wyższe niż przewidywane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (20%) i aminotransferazy asparaginianowej (13%) o nasileniu stopni 3. i 4. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: od 7 dni do 19,8 miesiąca). U 94% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej co najmniej 3-krotnie powyżej GGN (stopnie 2-4, n=116), aktywność aminotransferazy alaninowej powróciła do stopni 0-1. U 59% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej zastosowano ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami. U 92 (84%) pacjentów, u których reakcja ustąpiła wznowiono leczenie pembrolizumabem (3%) lub aksytynibem (31%) w monoterapii albo włączono ponownie oba te leki

(50%). U 55% z tych pacjentów nie doszło do ponownego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej ponad 3-krotnie powyżej GGN, natomiast u pacjentów, u których taka reakcja wystąpiła ponownie, doszło do jej ustąpienia we wszystkich przypadkach. Nie występowały zdarzenia ze strony wątroby o nasileniu w stopniu 5.

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

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, RT lub CRT zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 36,4% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 31,7% – zmniejszenie liczby limfocytów, 23,7% – zmniejszenie liczby leukocytów, 20,2% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 11,4% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 9,5% – zmniejszenie stężenia sodu, 7,8% – zmniejszenie stężenia potasu, 7,2% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 5,5% – zwiększenie stężenia glukozy, 5,3% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 4,7% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,4% – zmniejszenie stężenia wapnia, 3,1% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 3,0% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 3,0% – zwiększenie stężenia potasu, 2,4% – zmniejszenie stężenia albumin, 2,3% – zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, 1,6% – zwiększenie stężenia wapnia, 0,9% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,4% – zwiększenie stężenia sodu oraz 0,2% – zwiększenie stężenia hemoglobiny.

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

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

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

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

### 4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania
Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

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

tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.

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

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

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były czas przeżycia wolny od progresji choroby [ang. PFS, progression free survival, oceniany za pomocą zintegrowanego systemu oceny radiologicznej i onkologicznej (ang. IRO, Integrated Radiology and Oncology Assessment), zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] wersja 1.1) i przeżycie całkowite (ang. OS, overall survival). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. ORR, objective response rate) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 3 podsumowano główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów nieleczonych wcześniej ipilimumabem, które zebrano podczas analizy końcowej przeprowadzonej po okresie kontrolnym wynoszącym co najmniej 21 miesięcy. Na Rycinach 1 i 2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS, opracowane na podstawie wyników analizy końcowej.

**Tabela 3: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-006**

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

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

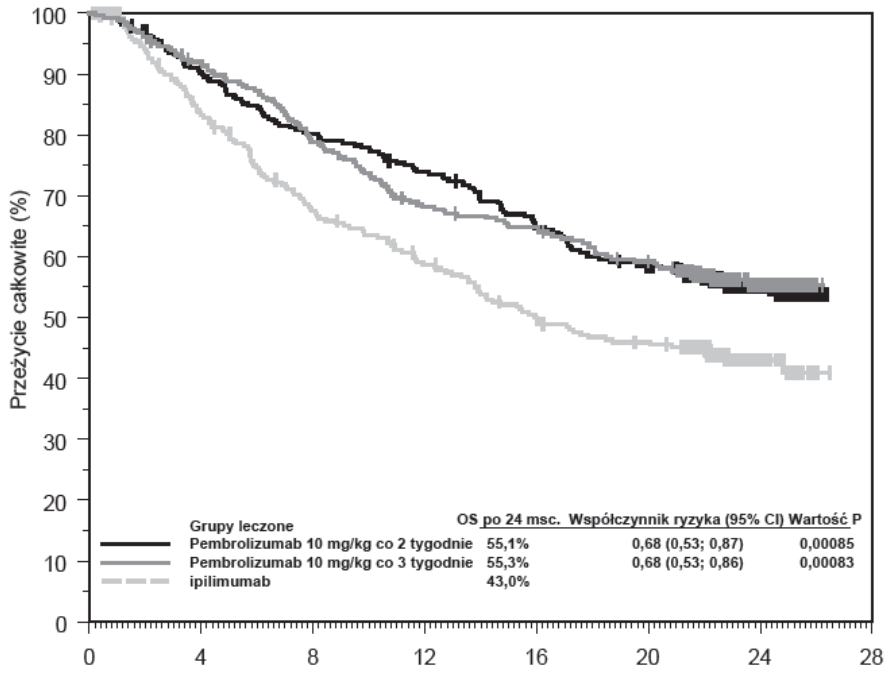
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

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

§ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

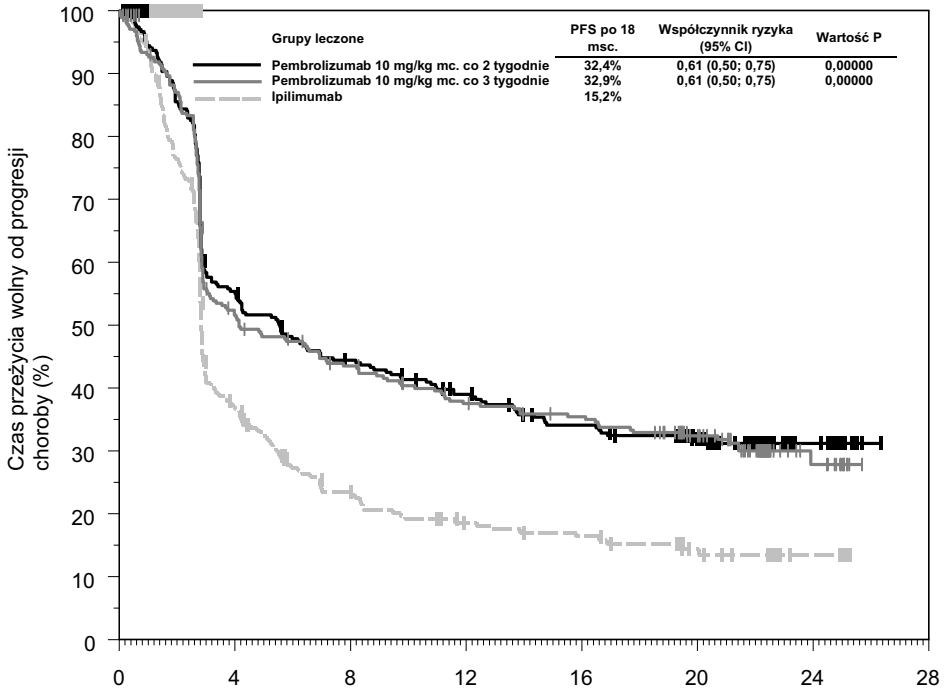
NA = niedostępne

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




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

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




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie: | 279 | 148 | 116 | 98 | 82 | 52 | 16 | 0 |
| Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie: | 277 | 136 | 111 | 91 | 84 | 60 | 13 | 0 |
| Ipilimumab: | 278 | 88 | 48 | 34 | 29 | 16 | 5 | 0 |

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

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

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

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

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

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

**Tabela 4: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-002**

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

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

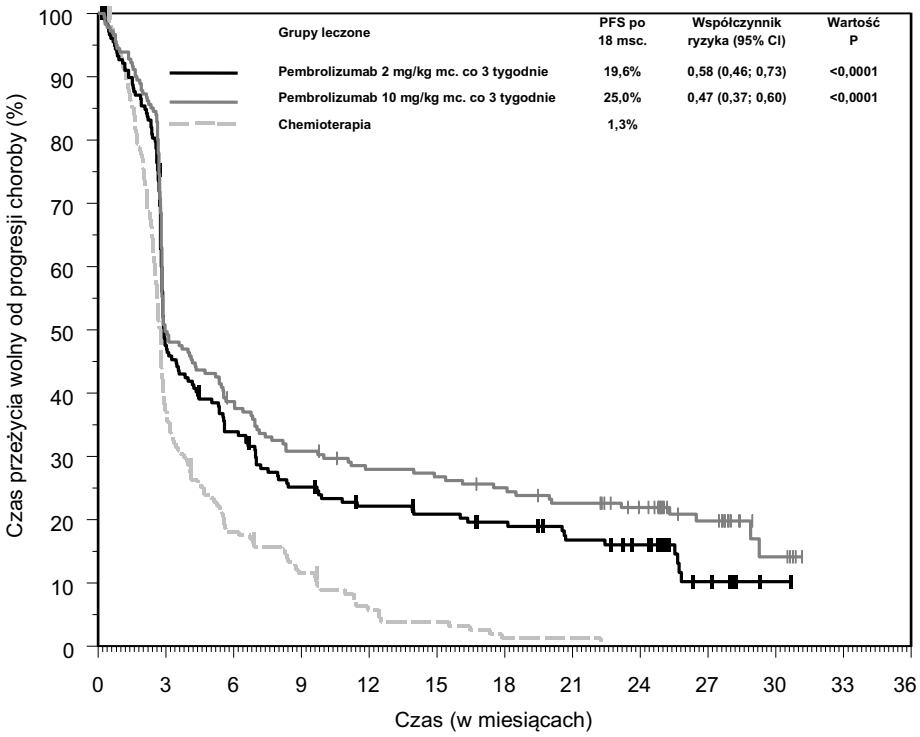
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Nieistotne statystycznie po korekcie uwzględniającej liczebność

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

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

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




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

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

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

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

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

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

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

**Tabela 5: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-001**

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

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

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

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

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

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

Wyniki uzyskane u pacjentów leczonych wcześniej ipilimumabem (n=84) i wcześniej nieleczonych ipilimumabem (n=52) otrzymujących pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie były podobne do obserwowanych u pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie.

*Analizy w podgrupach*

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

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

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

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

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

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

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

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

Status PD-L1 w czerniaku

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

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

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

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

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

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

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

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

Czerniak gałki ocznej

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

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

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

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

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

**Tabela 10: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-716**

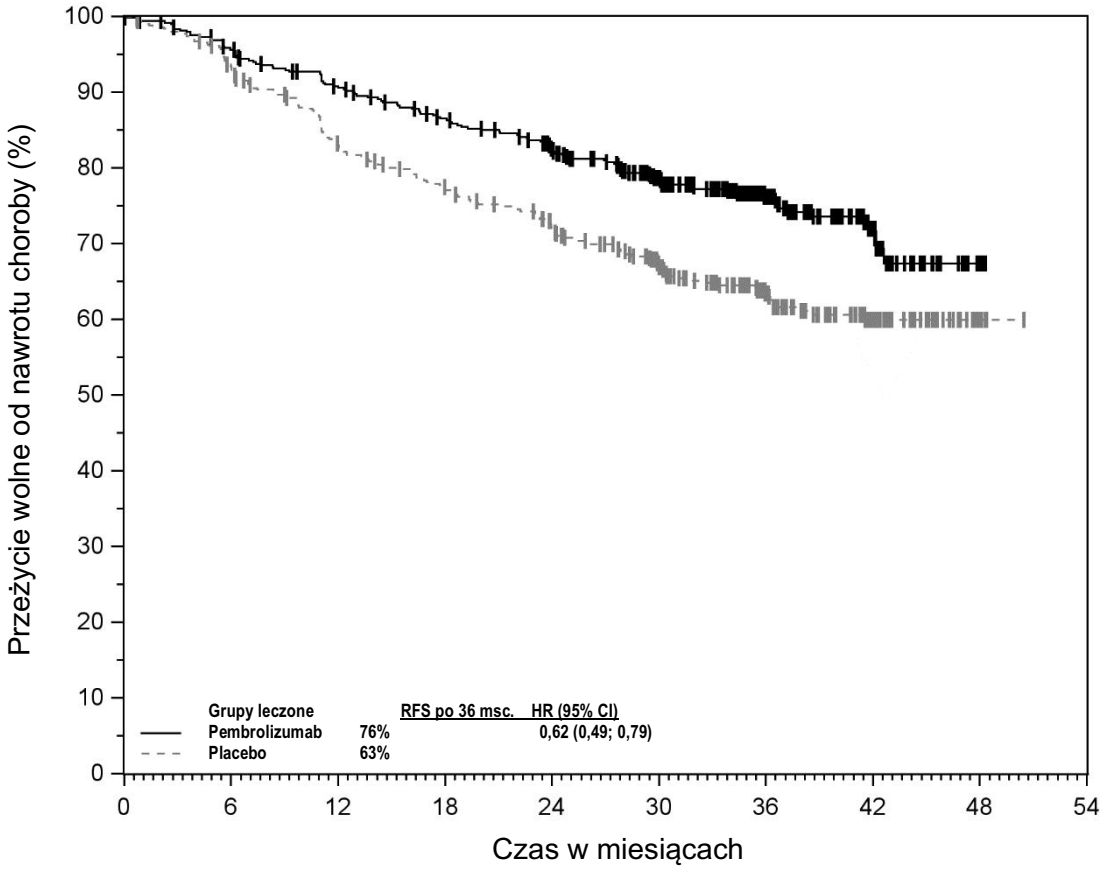
| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=487** | **Placebo n=489** |
|---|---|---|
| **RFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 72 (15%) | 115 (24%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (29,9; NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,61 (0,45; 0,82) | |
| Wartość p (stratyfikowany test log-rank)† | 0,00046 | |
| **DMFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 74 (15,2%) | 119 (24,3%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (NU; NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,59 (0,44; 0,79) | |

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

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

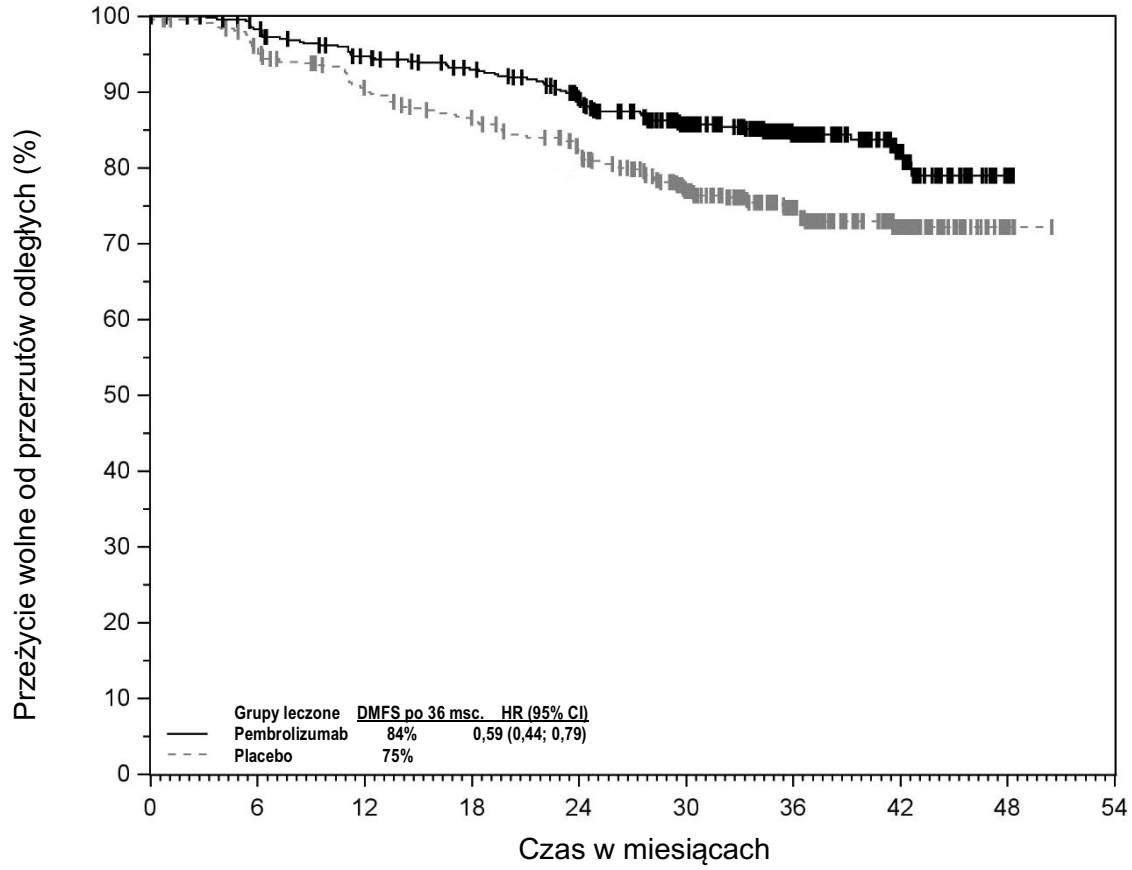
NU = nie uzyskano

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




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 487 | 457 | 426 | 400 | 371 | 300 | 173 | 62 | 4 | 0 |
| Placebo | 489 | 452 | 395 | 363 | 331 | 252 | 149 | 51 | 7 | 0 |

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




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 487 | 469 | 444 | 427 | 396 | 322 | 185 | 71 | 5 | 0 |
| Placebo | 489 | 463 | 427 | 402 | 372 | 287 | 176 | 62 | 7 | 0 |

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

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

pierwszej dawki pembrolizumabu przez okres pierwszych dwóch lat, następnie co 6 miesięcy od 3. do 5. roku badania, a potem co rok.

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

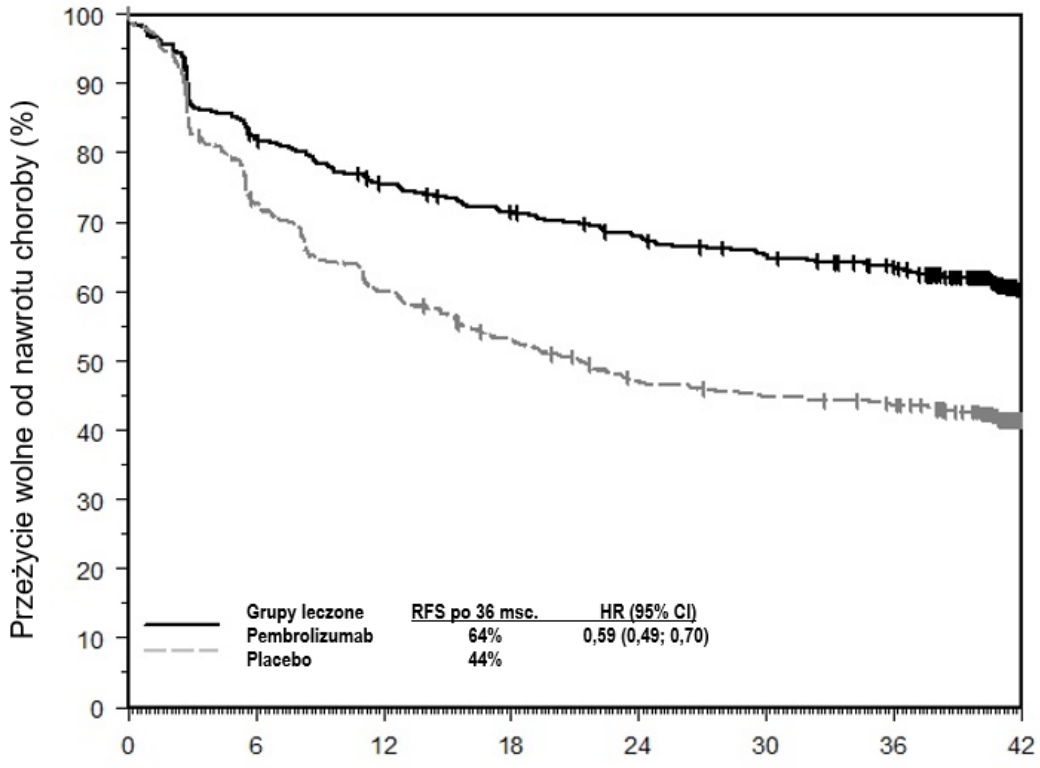
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: oceniany przez badacza RFS w całej populacji oraz w populacji z nowotworem z ekspresją PD-L1, przy czym RFS zdefiniowano, jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (przerzuty miejscowe, regionalne lub odległe)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

**Tabela 11: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-054**

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

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

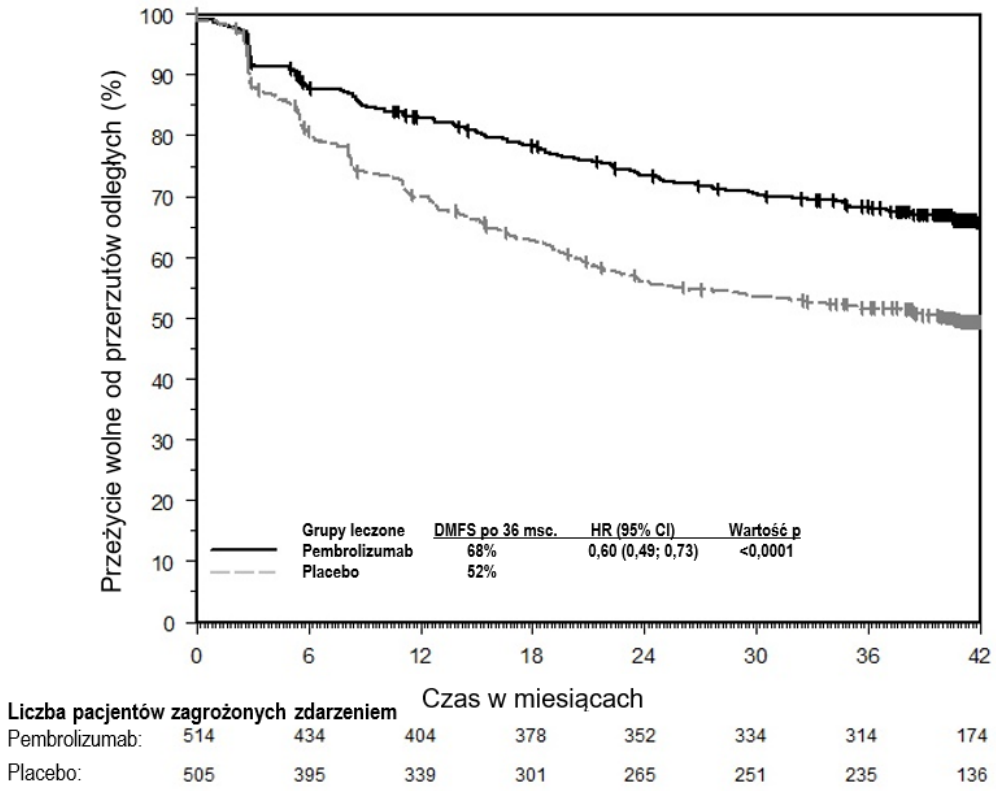
**Rycina 6: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-054 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 514 | 412 | 375 | 353 | 333 | 316 | 300 | 163 |
| Placebo: | 505 | 359 | 297 | 258 | 225 | 213 | 205 | 115 |

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




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

*Niedrobnokomórkowy rak płuca*
*Badanie KEYNOTE-671: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów leczonych neoadjuwantowo oraz adjuwantowo z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)*
Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny podawanymi w leczeniu neoadjuwantowym, i kontynuowane w monoterapii jako leczenie adjuwantowe badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu KEYNOTE-671 z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały pacjentów z wcześniej nieleczonym i resekcyjnym NDRP, z wysokim ryzykiem (stopień zaawansowania II, IIIA lub IIIB (N2) zgodnie z 8. wydaniem klasyfikacji AJCC) nawrotu, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. W celu włączenia do badania, testowanie w celu wykrycia aberracji genomowych w tkance nowotworowej lub czynników onkogennych nie było obowiązkowe.

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

guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w innym płacie po tej samej stronie co pierwotny rak płuc.

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

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

- grupa leczenia A: leczenie neoadjuwantowe pembrolizumabem w dawce 200 mg w dniu 1. w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 75 mg/m$^2$ pc. i pemetreksedem w dawce 500 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 4 cykle. Po leczeniu chirurgicznym, pembrolizumab podawano w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli.
- grupa leczenia B: leczenie neoadjuwantowe placebo w dniu 1. w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 75 mg/m$^2$ pc. i pemetreksedem w dawce 500 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 4 cykle. Po leczeniu chirurgicznym, placebo podawano co 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli.

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej. Leczenie pembrolizumabem lub placebo prowadzono do ukończenia leczenia (17 cykli), progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, nawrotu choroby w adjuwantowej fazie, progresji choroby u pacjentów, których nie poddano leczeniu chirurgicznemu lub których poddano niecałkowitej resekcji i weszli w adjuwantową fazę lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono na początku badania, w tygodniu 7. i w tygodniu 13. neoadjuwantowej fazy leczenia oraz w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem adjuwantowej fazy leczenia. Po rozpoczęciu adjuwantowej fazy leczenia, ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 16 tygodni do końca 3. roku, a następnie co 6 miesięcy.

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

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

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

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

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

**Tabela 12: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-671**

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

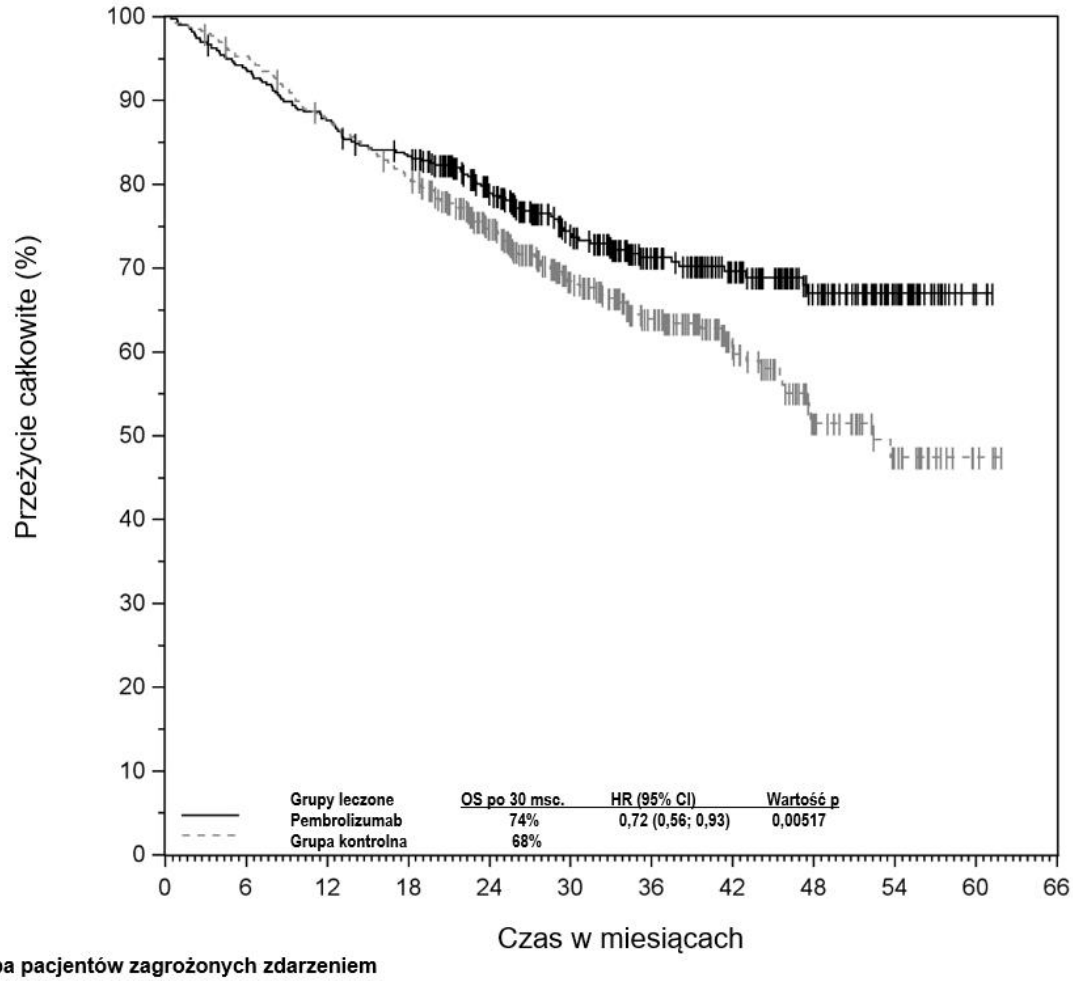
* Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

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

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

NU = nie uzyskano

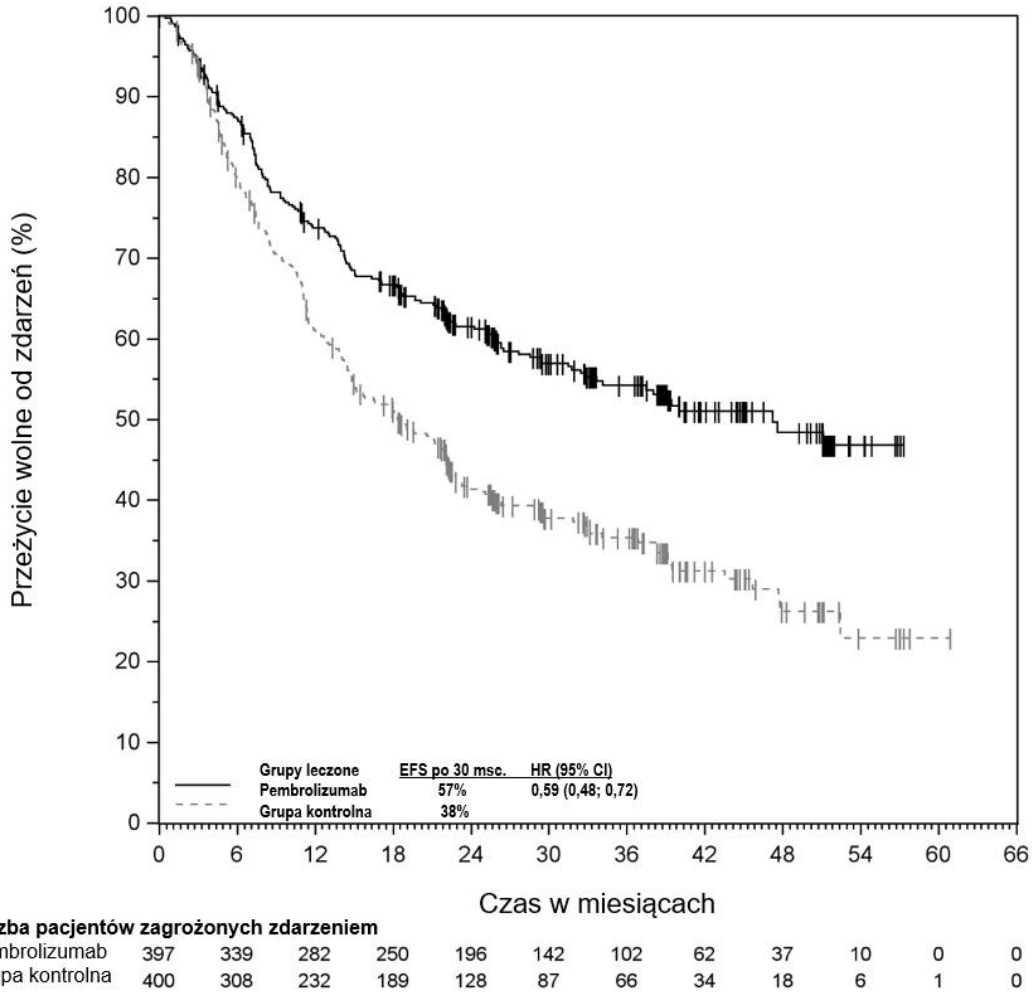
**Rycina 8: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-671 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 397 | 371 | 347 | 327 | 277 | 205 | 148 | 108 | 69 | 32 | 4 | 0 |
| Grupa kontrolna | 400 | 379 | 347 | 319 | 256 | 176 | 125 | 77 | 39 | 20 | 4 | 0 |

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




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

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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były oceniane przez badacza przeżycie wolne od choroby (ang. DFS, disease-free survival) w całej populacji oraz w populacji z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej, przy czym DFS zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (nawrót miejscowy/regionalny, przerzuty odległe), wtórnego nowotworu złośliwego lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były oceniane przez badacza DFS w populacji z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 1% w tkance nowotworowej oraz OS w całej populacji i w populacjach z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% i TPS ≥ 1% w tkance nowotworowej.

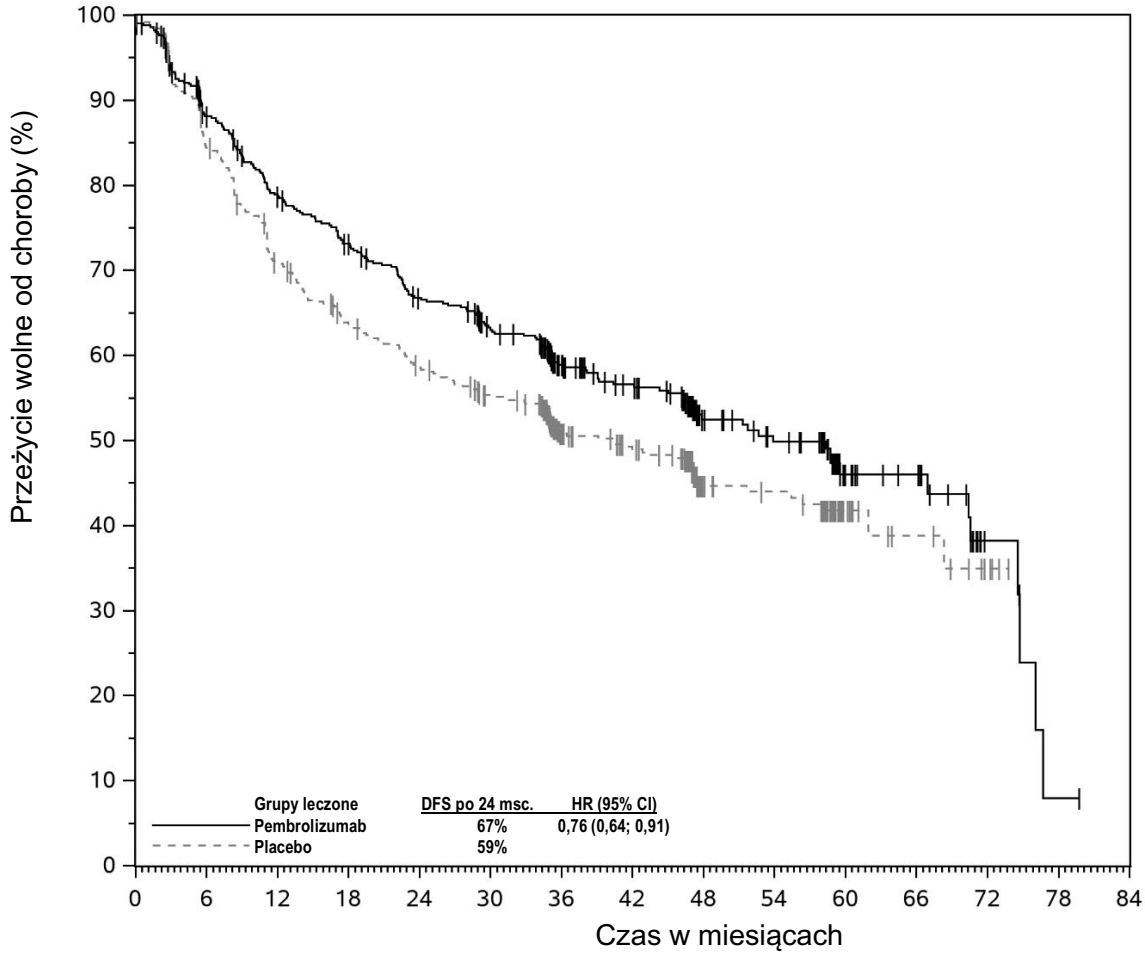
W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę DFS w całej populacji (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) w zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 32,4 miesiąca (zakres: od 0,6 miesiąca do 68 miesięcy) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej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

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

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

* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa

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




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

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

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

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

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

**Tabela 14: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-024**

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

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

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

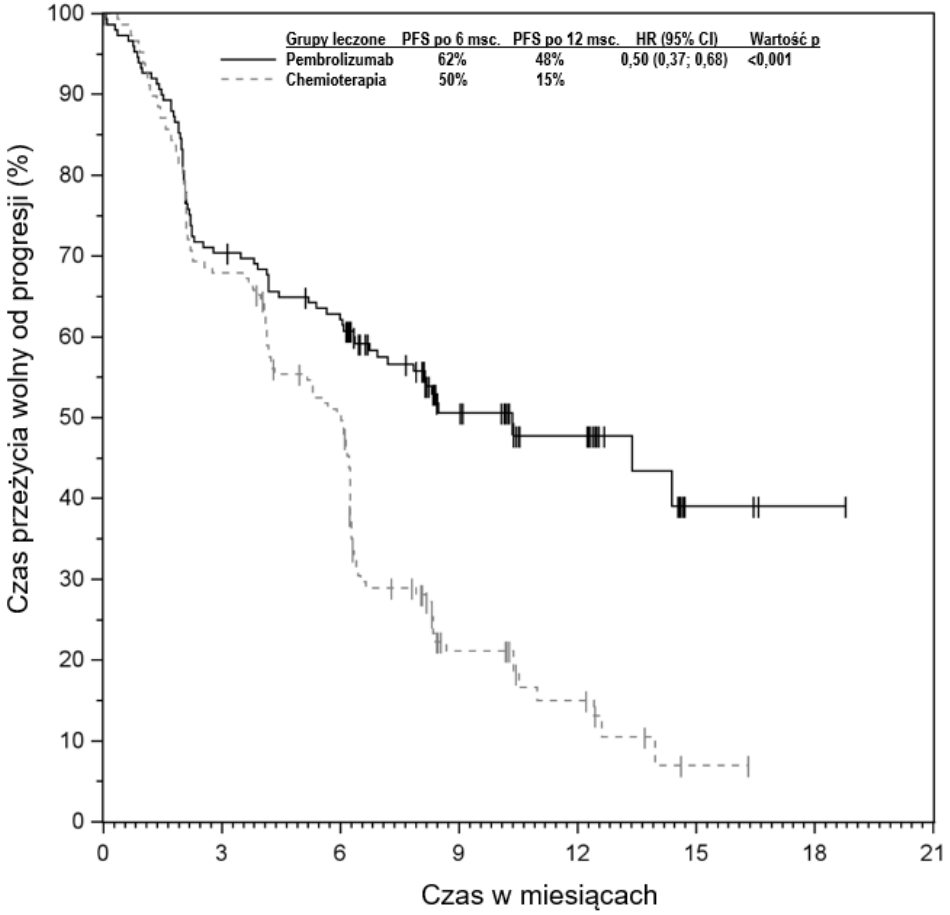
‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

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

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

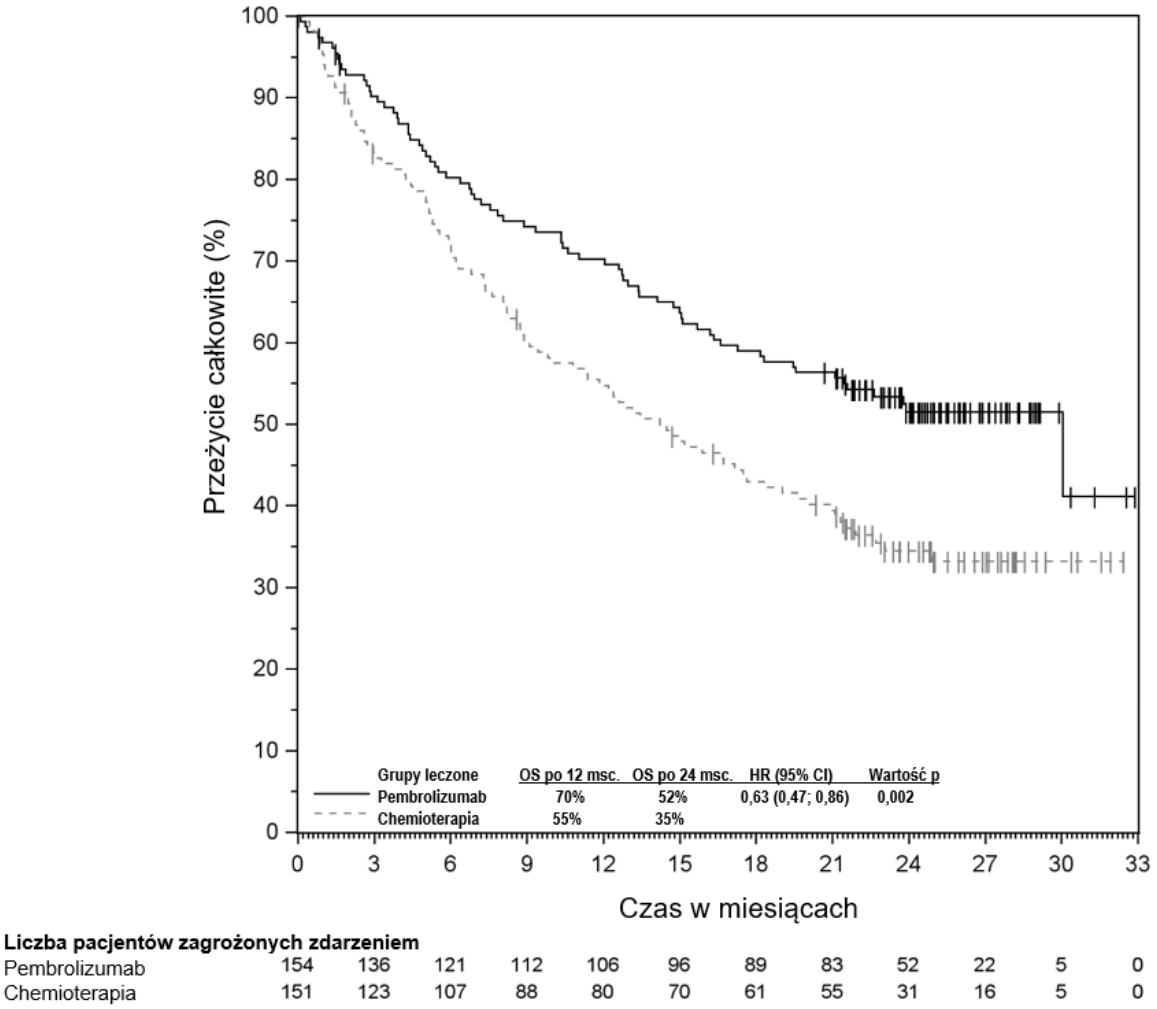
NA = niedostępne

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




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 154 | 104 | 89 | 44 | 22 | 3 | 1 | 0 |
| Chemioterapia | 151 | 99 | 70 | 18 | 9 | 1 | 0 | 0 |

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




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

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

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

Wśród 1274 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-042, 599 (47%) z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych dla tych 599 pacjentów należały:

mediana wieku 63 lata (45% osób w wieku 65 lat lub starszych); 69% mężczyzn; 63% osób rasy białej i 32% osób rasy żółtej; 17% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; i odpowiednio 31% oraz 69% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 i 1. Charakterystyka choroby to rak płaskonabłonkowy (37%) i niepłaskonabłonkowy (63%); stopień zaawansowania IIIA (0,8%); stopień zaawansowania IIIB (9%); stopień zaawansowania IV (90%); oraz leczone przerzuty w mózgu (6%).

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

**Tabela 15: Wyniki oceny skuteczności (PD-L1 TPS ≥ 50%) w badaniu KEYNOTE-042**

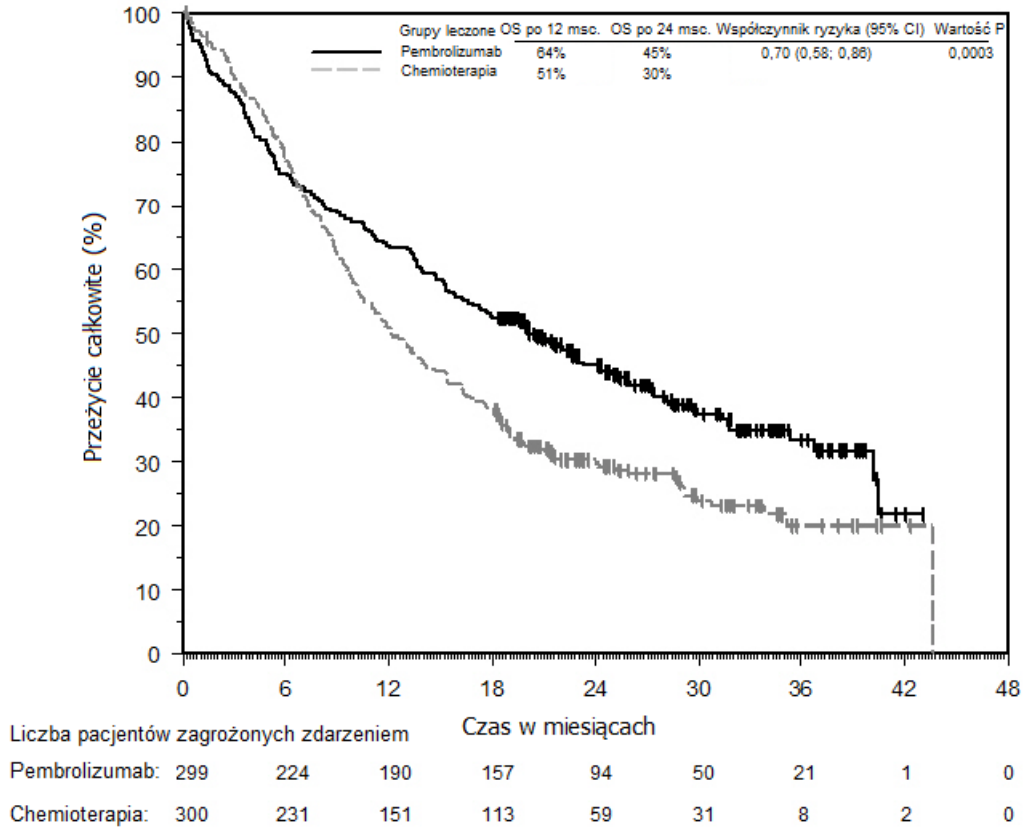
| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=299** | **Chemioterapia n=300** |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 180 (60%) | 220 (73%) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,70 (0,58; 0,86) | |
| Wartość p† | 0,0003 | |
| Mediana w miesiącach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

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

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

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

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




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

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

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

- pembrolizumab 200 mg z pemetreksedem 500 mg/m$^2$ pc. oraz (zależnie od wyboru badacza) cisplatyną w dawce 75 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5 mg/ml/min podawane dożylnie co 3 tygodnie w 4 cyklach leczenia, a następnie pembrolizumab 200 mg i pemetreksed 500 mg/m$^2$ pc. podawane dożylnie co 3 tygodnie (n=410).
- placebo z pemetreksedem 500 mg/m$^2$ pc. oraz (zależnie od wyboru badacza) cisplatyną w dawce 75 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5 mg/ml/min

podawane dożylnie co 3 tygodnie w 4 cyklach leczenia, a następnie placebo i pemetreksed 500 mg/m$^2$ pc. podawane dożylnie co 3 tygodnie (n=206).

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

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

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

**Tabela 16: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-189**

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

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

† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

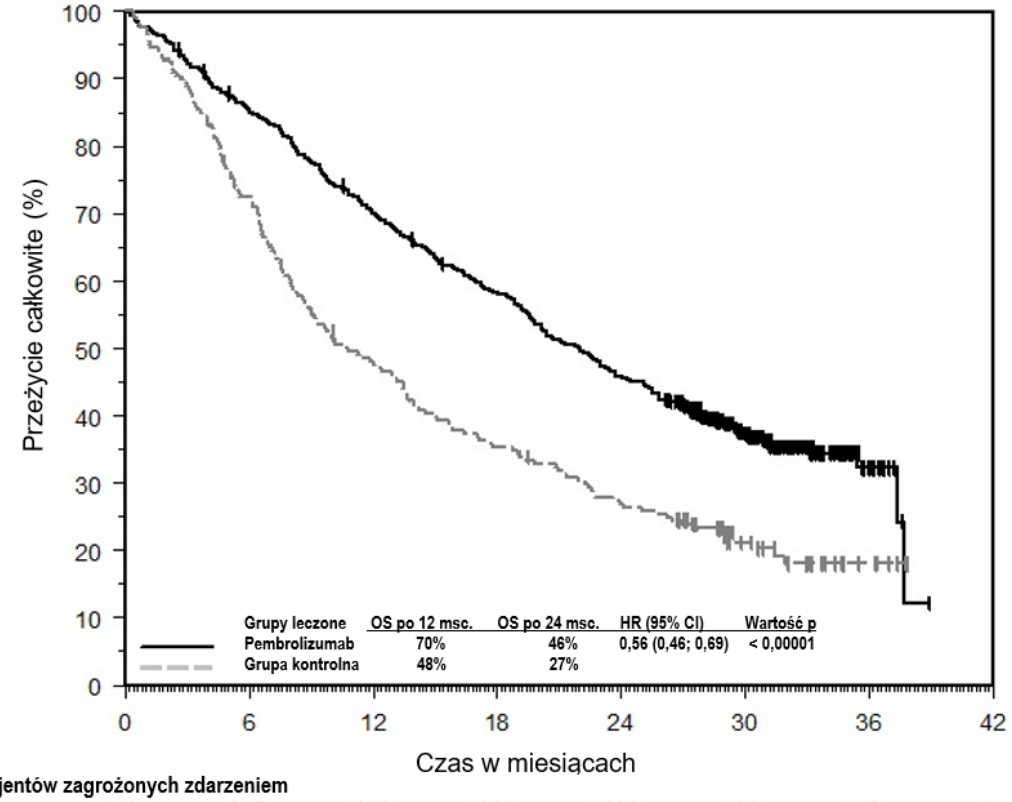
‡ Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

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

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

# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

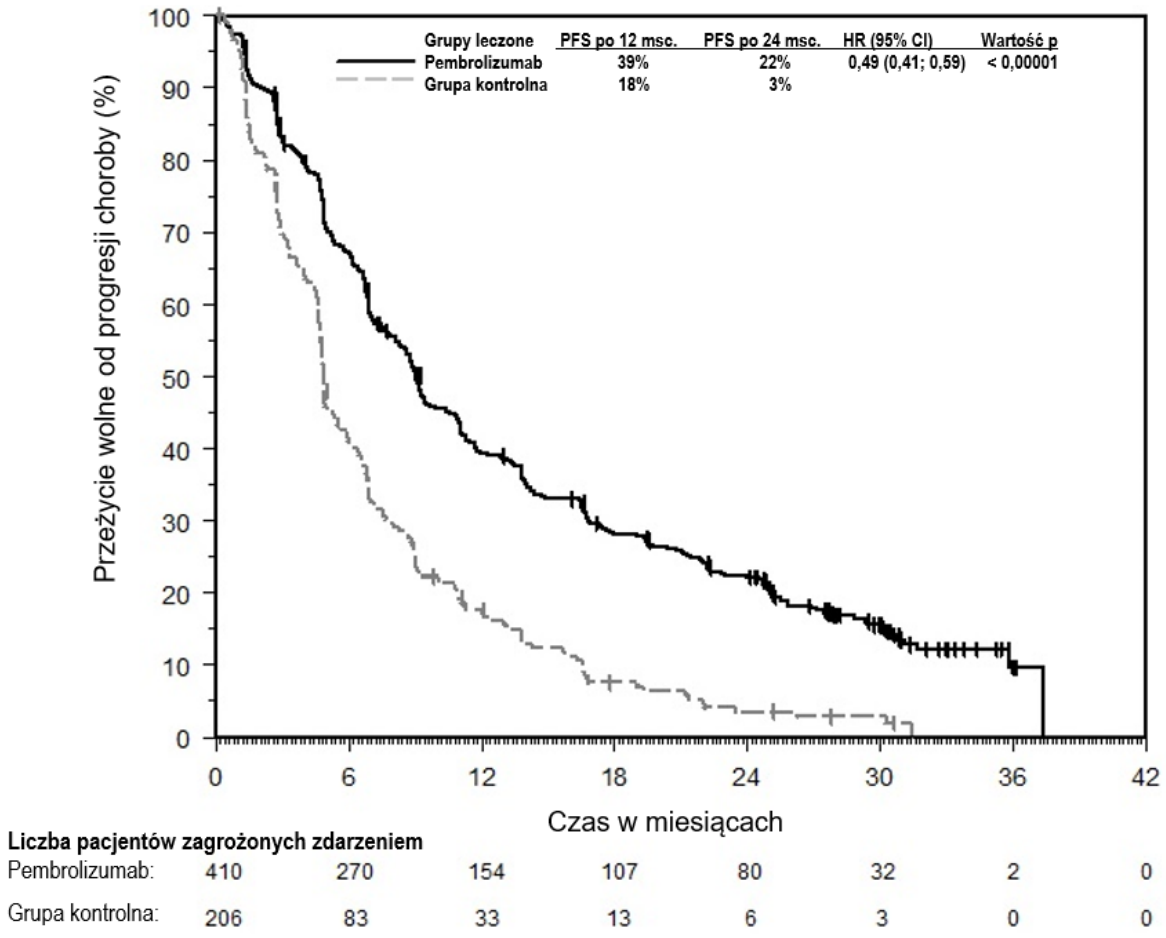
**Rycina 14: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-189 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab: | 410 | 347 | 283 | 234 | 184 | 86 | 12 | 0 |
| Grupa kontrolna: | 206 | 149 | 98 | 72 | 55 | 25 | 5 | 0 |

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




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

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

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

* Oparte na wynikach analizy końcowej

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

W chwili przeprowadzania analizy końcowej, do badania KEYNOTE-189 włączono ogółem 57 pacjentów z NDRP w wieku ≥ 75 lat (35 w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 22 w grupie kontrolnej). W tej badanej podgrupie stwierdzono wartość

HR=1,54 [95% CI 0,76; 3,14] dla OS i HR=1,12 [95% CI 0,56; 2,22] dla PFS w przypadku stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu w porównaniu z chemioterapią. Dane dotyczące skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w tej populacji pacjentów są ograniczone.

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

Skuteczność pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem oceniano w badaniu KEYNOTE-407, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Głównymi kryteriami kwalifikacji do udziału w badaniu były występowanie płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, oraz brak wcześniejszego leczenia układowego choroby z przerzutami. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia; z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub pacjenci, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni. Randomizacja była stratyfikowana według ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS < 1% [ujemna] oraz TPS ≥ 1%), wyboru paklitakselu lub nab-paklitakselu przez badacza oraz regionu geograficznego (Azja Wschodnia oraz regiony poza Azją Wschodnią). Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia podawanego w infuzji dożylnej:

- pembrolizumab 200 mg i karboplatyna w dawce AUC 6 mg/ml/min w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle oraz paklitaksel w dawce 200 mg/m$^2$ w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle lub nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m$^2$ w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle, a następnie pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie. Pembrolizumab był podawany przed chemioterapią w dniu 1.;
- placebo i karboplatyna w dawce AUC 6 mg/ml/min w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle oraz paklitaksel w dawce 200 mg/m$^2$ w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle lub nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m$^2$ w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle, a następnie placebo co 3 tygodnie.

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

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

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

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

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

centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W Tabeli 18 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 16 i 17 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 14,3 miesiąca.

**Tabela 18: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-407**

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

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

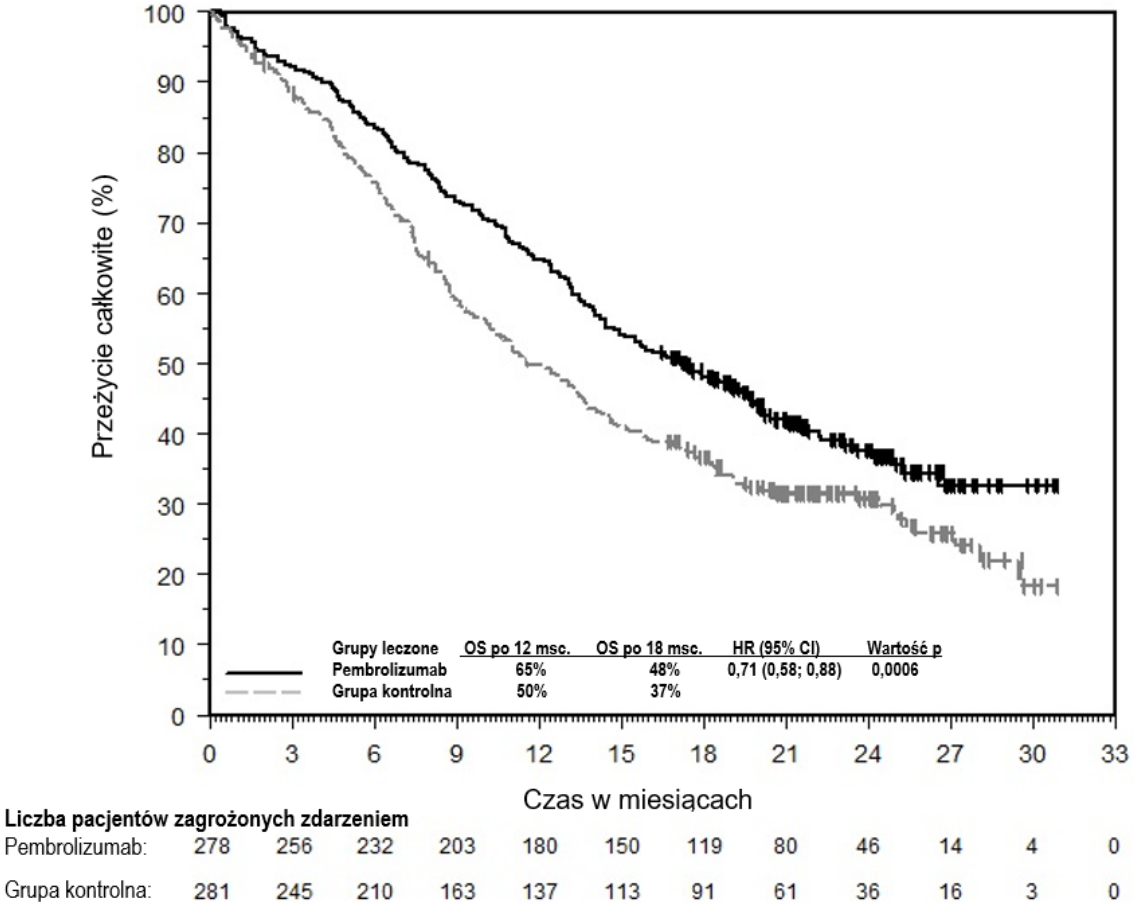
[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

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

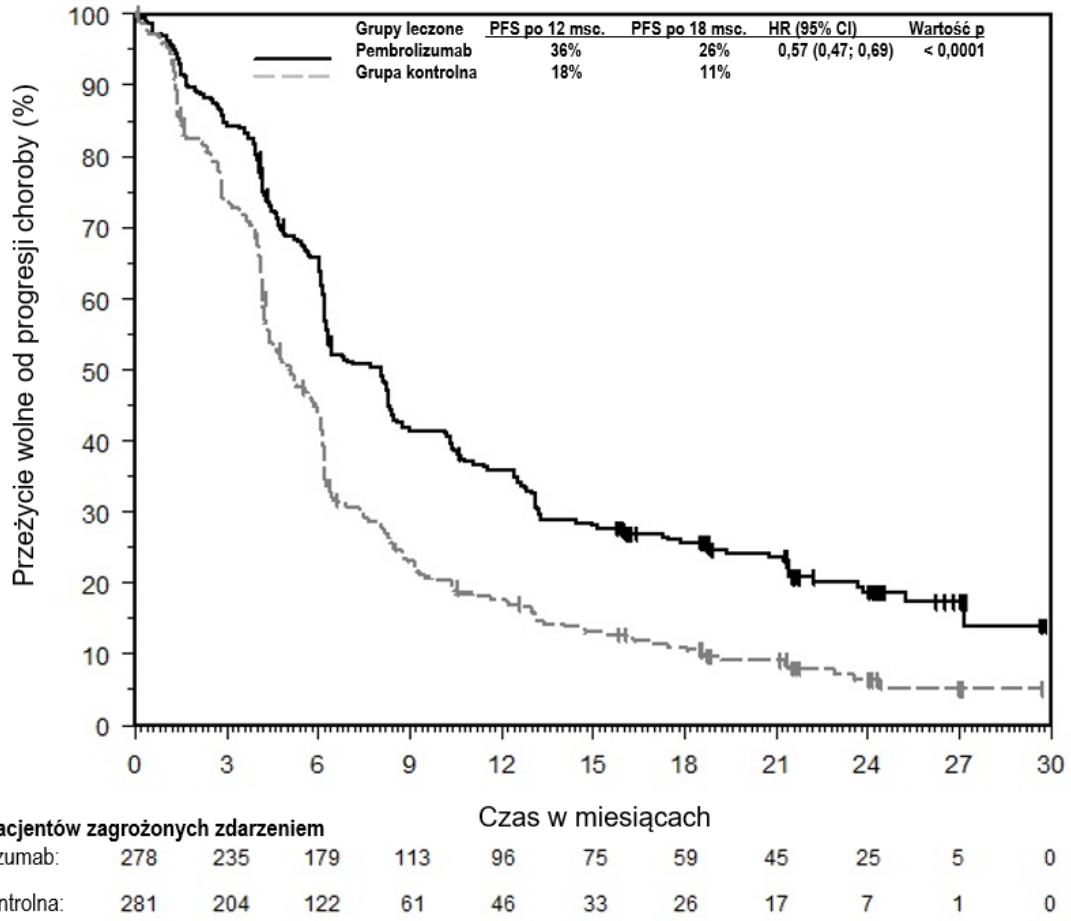
[§] Na podstawie metody Miettinena i Nurminena

[¶] Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

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



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




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

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

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

* Oparte na wynikach analizy końcowej

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

W chwili przeprowadzania analizy końcowej, do badania KEYNOTE-407 włączono ogółem 65 pacjentów z NDRP w wieku ≥ 75 lat (34 w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 31 w grupie kontrolnej). W tej badanej podgrupie stwierdzono wartość

HR=0,81 [95% CI 0,43; 1,55] dla OS i HR=0,61 [95% CI 0,34; 1,09] dla PFS oraz ORR wynoszący 62% i 45% w przypadku stosowania pembrolizumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z chemioterapią. Dane dotyczące skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w tej populacji pacjentów są ograniczone.

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

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

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

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

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

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

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

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

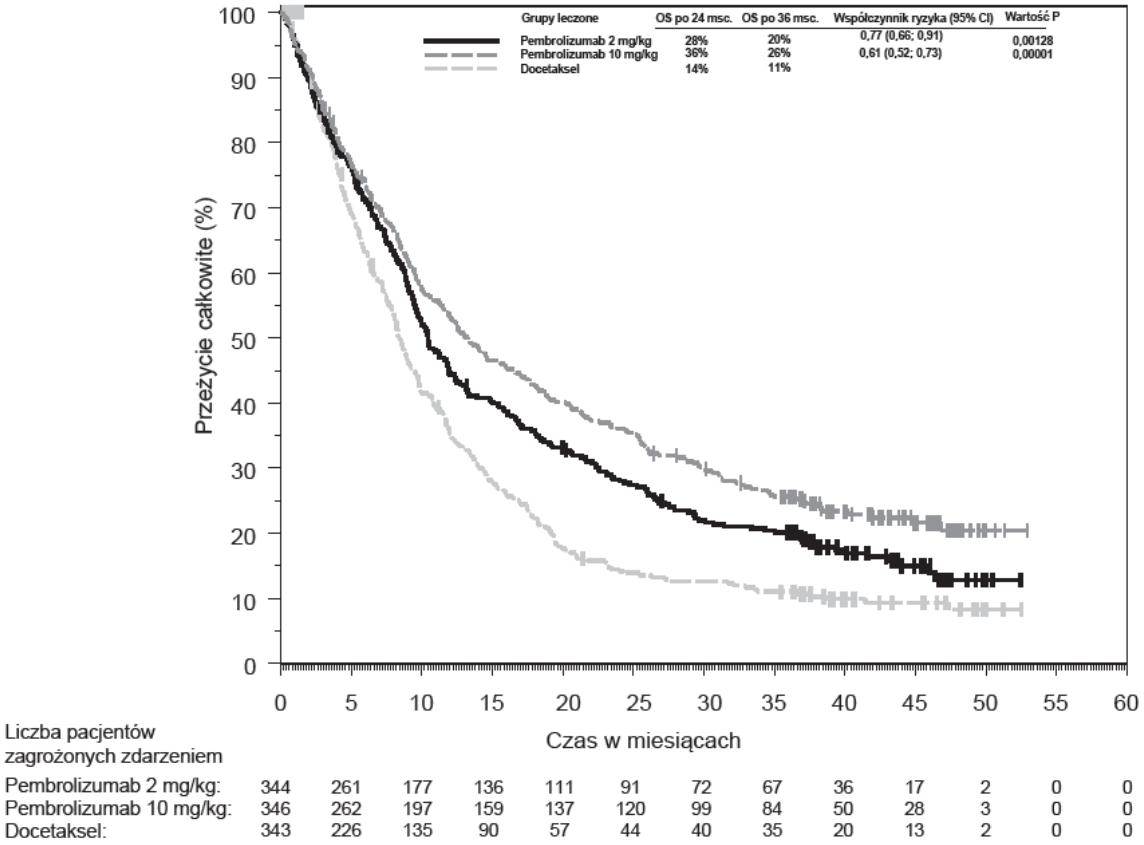
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

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

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

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

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




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

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

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

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

*Złośliwy międzybłoniak opłucnej*
*Badanie KEYNOTE-483: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentów z nieleczonym, nieoperacyjnym, zaawansowanym lub z przerzutami złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (MPM)*
Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniano w badaniu KEYNOTE-483, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie. Główne kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu były następujące: nieoperacyjny zaawansowany lub z przerzutami MPM bez wcześniejszego leczenia układowego choroby zaawansowanej/z przerzutami. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 3 lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie podtypu histologicznego (nabłonkowaty w porównaniu z nienabłonkowatym). Pacjentów losowo przydzielono (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia; wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej:

- pembrolizumab w dawce 200 mg z pemetreksedem w dawce 500 mg/m$^2$ pc. oraz cisplatyną w dawce 75 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5-6 mg/ml/min w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli, a następnie pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=222). Pembrolizumab był podawany przed chemioterapią w dniu 1.;
- pemetreksed w dawce 500 mg/m$^2$ pc. oraz cisplatyna w dawce 75 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyna w dawce AUC 5-6 mg/ml/min w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli (n=218).

Leczenie pembrolizumabem prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, na podstawie oceny badacza zgodnie ze zmodyfikowanymi kryterami RECIST, wersja 1.1 dla międzybłoniaka (mRECIST), wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 6 tygodni przez 18 tygodni, a następnie co 12 tygodni.

Wśród 95 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-483, u których występował typ histologiczny nienabłonkowaty, do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 71 lat (zakres: od 48 do 85 lat), przy czym 76% osób w wieku 65 lat lub starszych; 83% mężczyzn; 85% osób rasy białej, 15% osób rasy niezgłoszonej lub nieznanej; 1% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego oraz 44% i 56% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 lub 1.

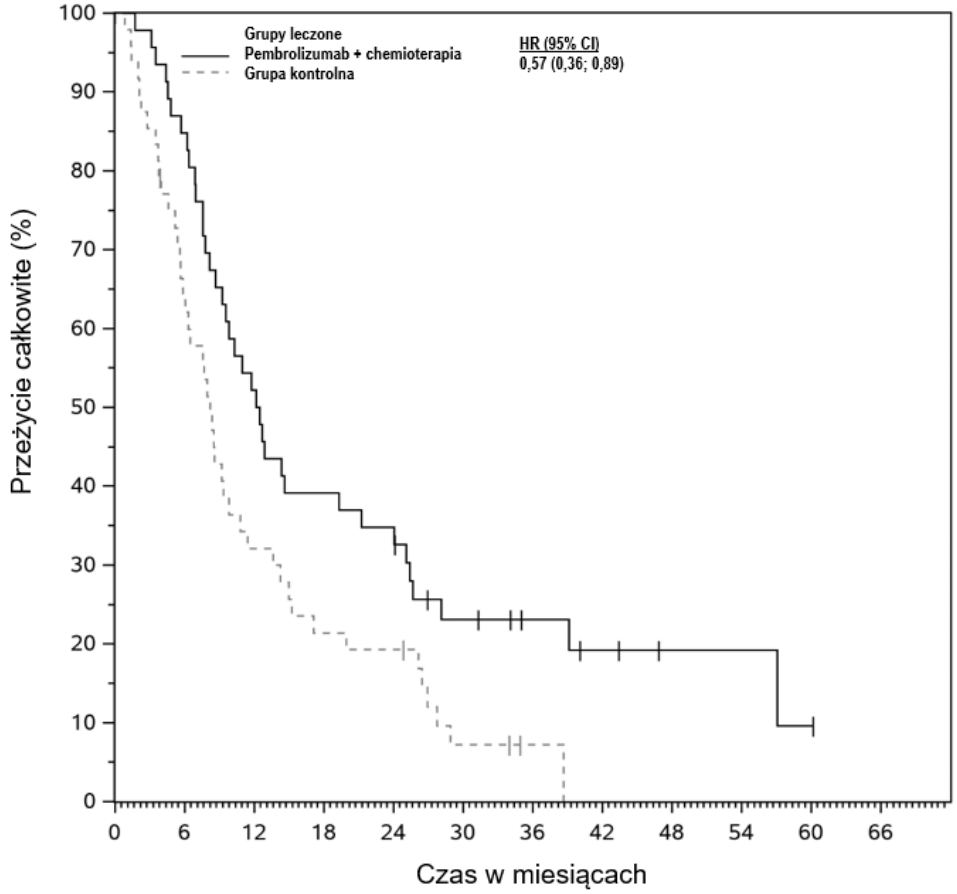
Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były PFS, ORR i DoR, oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami mRECIST. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w całej populacji w zakresie OS [HR 0,79; 95% CI 0,64; 0,98; wartość p 0,0162] i PFS [HR 0,80; 95% CI 0,65; 0,99; wartość p 0,0194] podczas analizy końcowej oraz ORR [52% (95% CI, 45; 59) w porównaniu z 29% (95% CI, 23; 35); wartość p < 0,00001] w analizie etapowej u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z pacjentami losowo przydzielonymi do grupy otrzymującej tylko chemioterapię. W Tabeli 21 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 19 i 20 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 9,8 miesiąca (zakres: od 0,9 do 60,3 miesiąca) u pacjentów z nienabłonkowatym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

**Tabela 21: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-483 u pacjentów z nienabłonkowatym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie + pemetreksed + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=46) | Pemetreksed + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=49) |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 37 (80%) | 44 (90%) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,57 (0,36; 0,89) | |
| Mediana w miesiącach† (95% CI) | 12,3 (8,7; 21,2) | 8,2 (5,8; 9,8) |
| **PFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 36 (78%) | 38 (78%) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,47 (0,29; 0,77) | |
| Mediana w miesiącach† (95% CI) | 7,1 (4,5; 9,8) | 4,5 (4,0; 6,4) |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR % (95% CI)‡ | 41% (27; 57) | 6% (1; 17) |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie†** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 11,1 (1,3+; 38,9+) | 4,0 (2,4+; 5,2) |

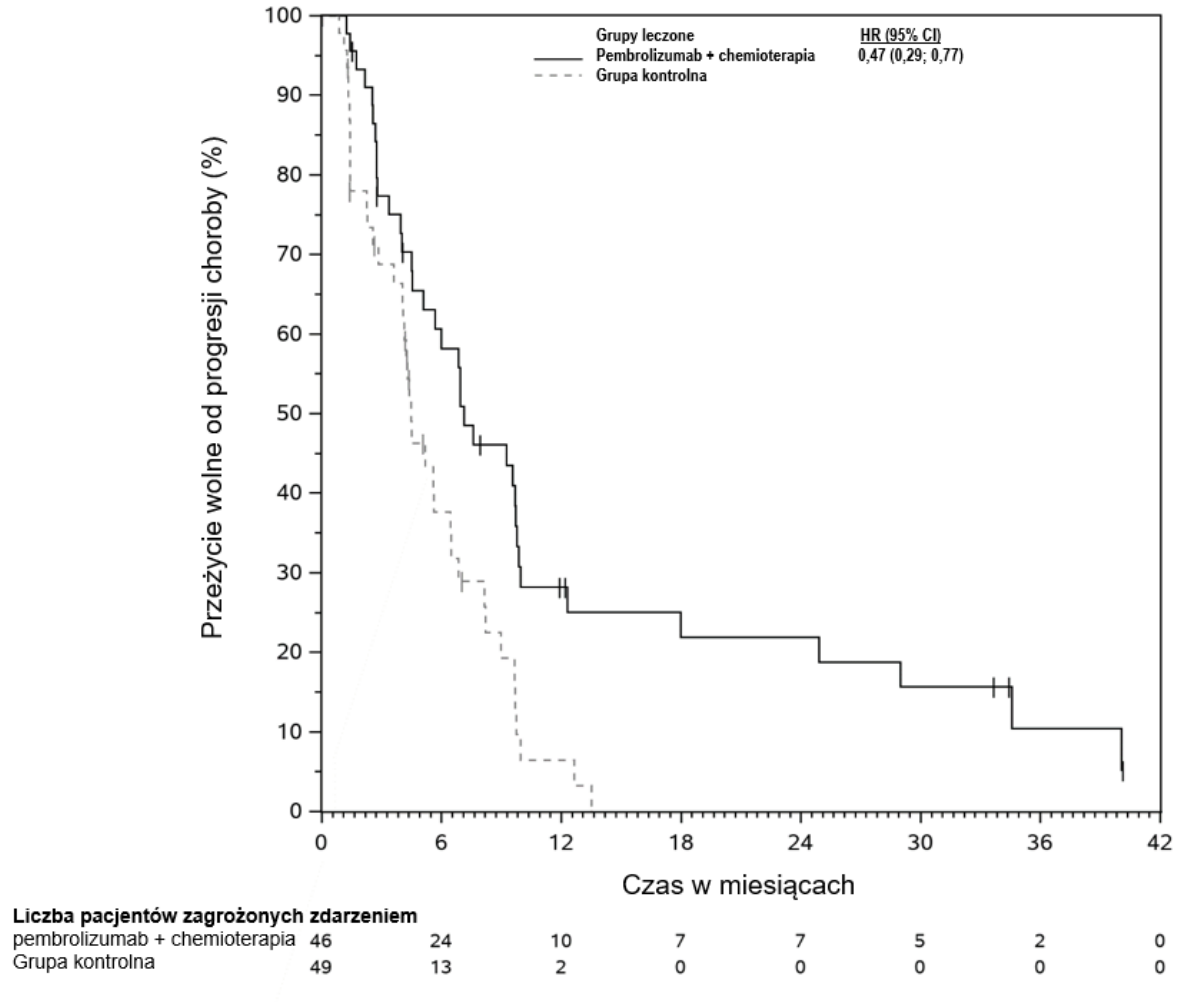
* Na podstawie modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem, jako współzmienną
† Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych
‡ Na podstawie dokładnej metody danych dwumianowych

**Rycina 19: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z nienabłonkowatym MPM w badaniu KEYNOTE-483**




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pembrolizumab + chemioterapia | 46 | 39 | 24 | 18 | 16 | 9 | 6 | 4 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Grupa kontrolna | 49 | 30 | 15 | 10 | 9 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Rycina 20: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z nienabłonkowatym MPM w badaniu KEYNOTE-483**




*Klasyczny chłoniak Hodgkina*

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

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

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

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

miejsce w 12. tygodniu.

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

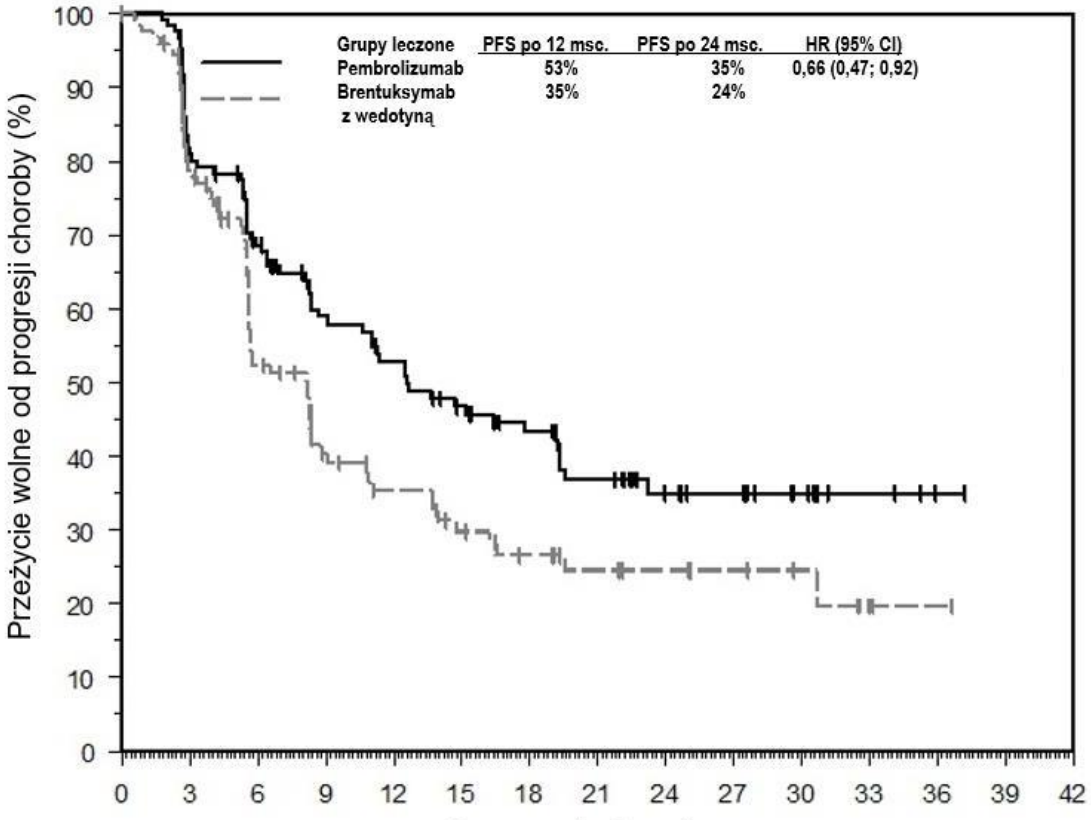
Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), a drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), obydwa ocenione na podstawie niezależnej analizy centralnej według zmienionych kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 roku. Dodatkowy pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności – przeżycie całkowite (OS), nie był oficjalnie oceniany w czasie przeprowadzania tej analizy. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) mediana czasu trwania obserwacji u 151 pacjentów leczonych pembrolizumabem wynosiła 24,9 miesiąca (zakres: od 1,8 miesiąca do 42,0 miesięcy). Wyniki wstępnej analizy dla PFS wykazały wartość HR wynoszącą 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88) z jednostronną wartością p wynoszącą 0,0027. ORR wyniósł 66% dla pembrolizumabu w porównaniu z 54% dla standardowego leczenia z wartością p wynoszącą 0,0225. Wyniki oceny skuteczności dla podgrupy podsumowano w Tabeli 22. Wyniki oceny skuteczności w tej podgrupie były zgodne z populacją wyodrębnioną zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Na Rycinie 21 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w tej podgrupie.

**Tabela 22: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-204 u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu przeszczepienia przed włączeniem do badania lub po niepowodzeniu dwóch lub więcej wcześniejszych terapii, którzy nie kwalifikowali się do ASCT**

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

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano najlepszą odpowiedź ogółem jako odpowiedź całkowitą lub częściową
¶ Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

**Rycina 21: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-204 u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu przeszczepienia przed włączeniem do badania lub po niepowodzeniu dwóch lub więcej wcześniejszych terapii, którzy nie kwalifikowali się do ASCT**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab: | 124 | 94 | 76 | 59 | 52 | 43 | 36 | 28 | 17 | 14 | 9 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Brentuksymab z wedotyną: | 125 | 85 | 52 | 34 | 26 | 20 | 15 | 12 | 9 | 7 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 |

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

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

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-087 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 35 lat (9% osób w wieku 65 lat lub starszych); 54% mężczyzn; 88% osób rasy białej; oraz odpowiednio 49% i 51% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 lub 1. Średnia liczba linii terapii stosowanej wcześniej

w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina wynosiła 4 (zakres: od 1 do 12). Oporność na co najmniej jedną stosowaną wcześniej terapię stwierdzono u 81% pacjentów, w tym u 34% pacjentów stwierdzono oporność na terapię pierwszego rzutu. ASCT wykonano u 61% pacjentów, a 38% nie zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia; u 17% nie stosowano wcześniej brentuksymabu z wedotyną, natomiast 37% pacjentów poddano wcześniej radioterapii. Podtypy choroby: o typie stwardnienia guzkowego 81%, postać mieszanokomórkowa 11%, bogata w limfocyty 4% i uboga w limfocyty 2%.

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

Pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności (ORR i CRR) oceniano na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 r. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas trwania odpowiedzi, PFS i OS. Odpowiedź w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013 oceniano, odpowiednio, co 12 i 8 tygodni, przy czym pierwsza planowana ocena po rozpoczęciu badania miała miejsce w 12. tygodniu. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 23.

**Tabela 23: Wyniki oceny skuteczności w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013**

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

* Mediana czasu trwania obserwacji 62,9 miesiąca

† Mediana czasu trwania obserwacji 52,8 miesiąca

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

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

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

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

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

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

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

Skuteczność leczenia u pacjentów w podeszłym wieku

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

*Rak urotelialny*
*Badanie KEYNOTE-B15: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z enfortumabem wedotyny w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym pacjentów z MIBC, którzy kwalifikują się do chemioterapii zawierającej cisplatynę*
Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie kontynuowanym po radykalnej cystektomii jako leczenie adjuwantowe, oceniano w badaniu KEYNOTE-B15, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonym u pacjentów z MIBC. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały wcześniej nieleczonych pacjentów z MIBC w stopniu cT2-T4aN0M0 lub cT1-T4aN1M0, którzy kwalifikowali się do leczenia cisplatyną oraz kwalifikowali się do radykalnej cystektomii (ang. RC, radical cystectomy) i limfadenektomii miedniczej (ang. PLND, pelvic lymph node dissection), niezależnie od statusu PD-L1. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano według stopnia zaawansowania guza (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), łącznego wyniku pozytywnego z PD-L1 (CPS ≥ 10 vs. CPS < 10) oraz regionu geograficznego (Stany Zjednoczone vs. Unia Europejska vs. reszta świata). Pacjentów zrandomizowano (w stosunku 1:1) do następujących grup otrzymujących leczenie; wszystkie badane produkty lecznicze podawano we wlewie dożylnym.

- pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (n=405): w leczeniu neoadjuwantowym pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 minut w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu, przez 4 cykle. Po RC i PLND, w leczeniu adjuwantowym pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 minut w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 13 cykli oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu przez 5 cykli.
- gemcytabina i cisplatyna (n=403): w leczeniu neoadjuwantowym gemcytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. w dniach 1. i 8 oraz cisplatyna w dawce 70 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu, przez 4 cykle. Po RC i PLND, następuje obserwacja.

Leczenie kontynuowano do czasu zakończenia podawania badanych produktów leczniczych, progresji choroby uniemożliwiającej przeprowadzenie RC i PLND, niewykonania RC i PLND lub odmowy ich wykonania, nawrotu choroby w fazie adjuwantowej lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano na początku badania, w ciągu 5 tygodni przed RC i PLND oraz 6 tygodni po radykalnej cystektomii. Po RC i PLND ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano co 12 tygodni przez okres do 2 lat, a następnie co 24 tygodnie.

Do cech charakterystycznych badanej populacji należały: mediana wieku wynosiła 66 lata; 81% stanowili mężczyźni; 80% osób było rasy białej; 57% osób miało CPS ≥ 10, a 43% miało CPS < 10; 78% miało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG równy 0, a 22% miało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG równy 1; 19% miało T2N0, 73% T3/T4aN0, a 8% T1-T4aN1. U osiemdziesięciu dziewięciu procent pacjentów stwierdzono raka urotelialnego w badaniu histopatologicznym; u 4,8% raka urotelialnego ze zróżnicowaniem płaskonabłonkowym, u 2,6% raka urotelialnego ze zróżnicowaniem gruczołowym, a u 3,1% raka urotelialnego o innym typie zróżnicowania histologicznego.

Łącznie radykalną cystektomię wykonano u 351 (87%) pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz u 361 (90%) pacjentów w grupie otrzymującej gemcytabinę i chemioterapię opartą na cisplatynie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był EFS oceniany na podstawie BICR. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: wskaźnik pCR oceniany na podstawie BICR oraz OS.

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę EFS, OS oraz pCR u pacjentów otrzymujących leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny,

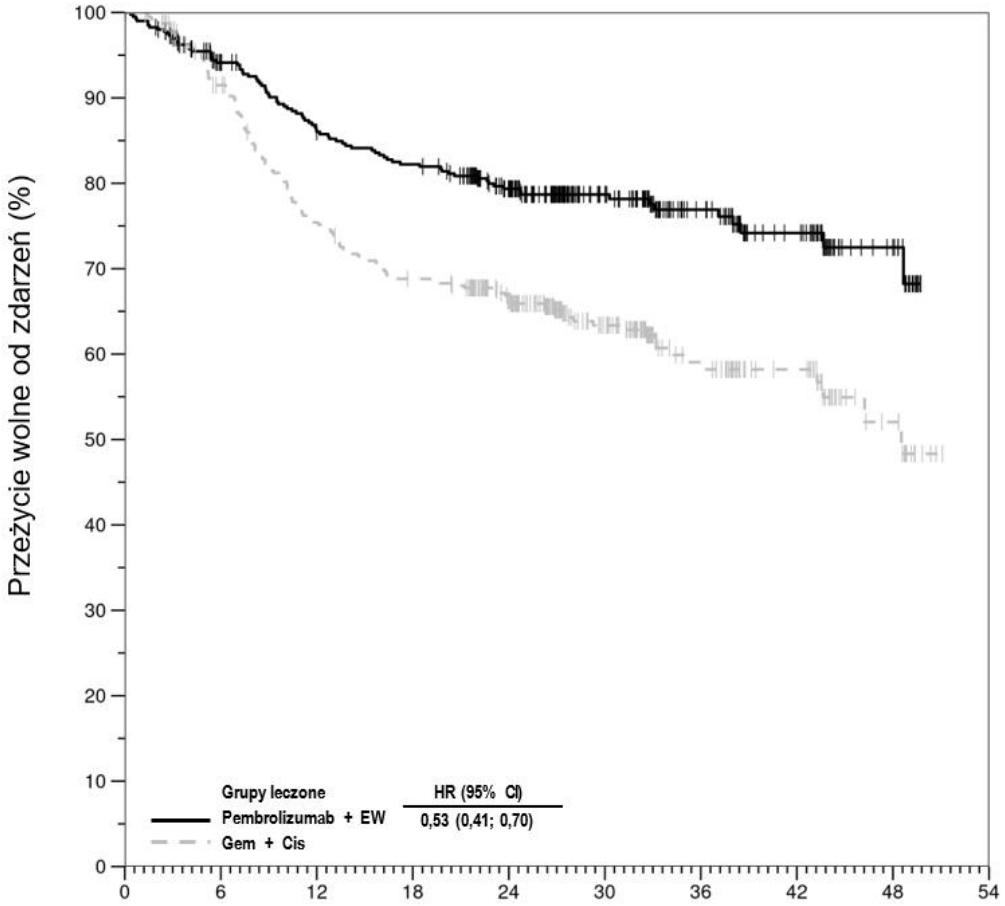
w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię neoadjuwantową. Mediana czasu obserwacji pacjentów zrandomizowanych do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wynosiła 31,3 miesiąca (zakres: 0,5-53,6 miesiąca). W Tabeli 24 podsumowano główne wyniki oceny skuteczności. Na Rycinach 22 i 23 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS.

**Tabela 24: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-B15**

| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny n=405** | **Gemcytabina z chemioterapią opartą na pochodnych cisplatyny n=403** |
|---|---|---|
| **EFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 87 (21%) | 146 (36%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | NU (NU, NU) | 48,5 (43,3; NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,53 (0,41; 0,70) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 69 (17%) | 99 (25%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | NU (NU, NU) | NU (NU, NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,65 (0,48; 0,89) | |
| Wartość p‡ | 0,0029 | |
| **pCR** | | |
| Liczba pacjentów z pCR | 226 | 131 |
| Wskaźnik pCR (%), (95% CI) | 55,8 (50,8; 60,7) | 32,5 (28,0; 37,3) |
| Szacowana różnica w leczeniu (%), (95% CI)§ | 23,4 (16,7; 29,8) | |
| Wartość p | < 0,0001 | |

* Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera
† Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem jako współzmienną
‡ Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)
§ Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją
NU = nie uzyskano

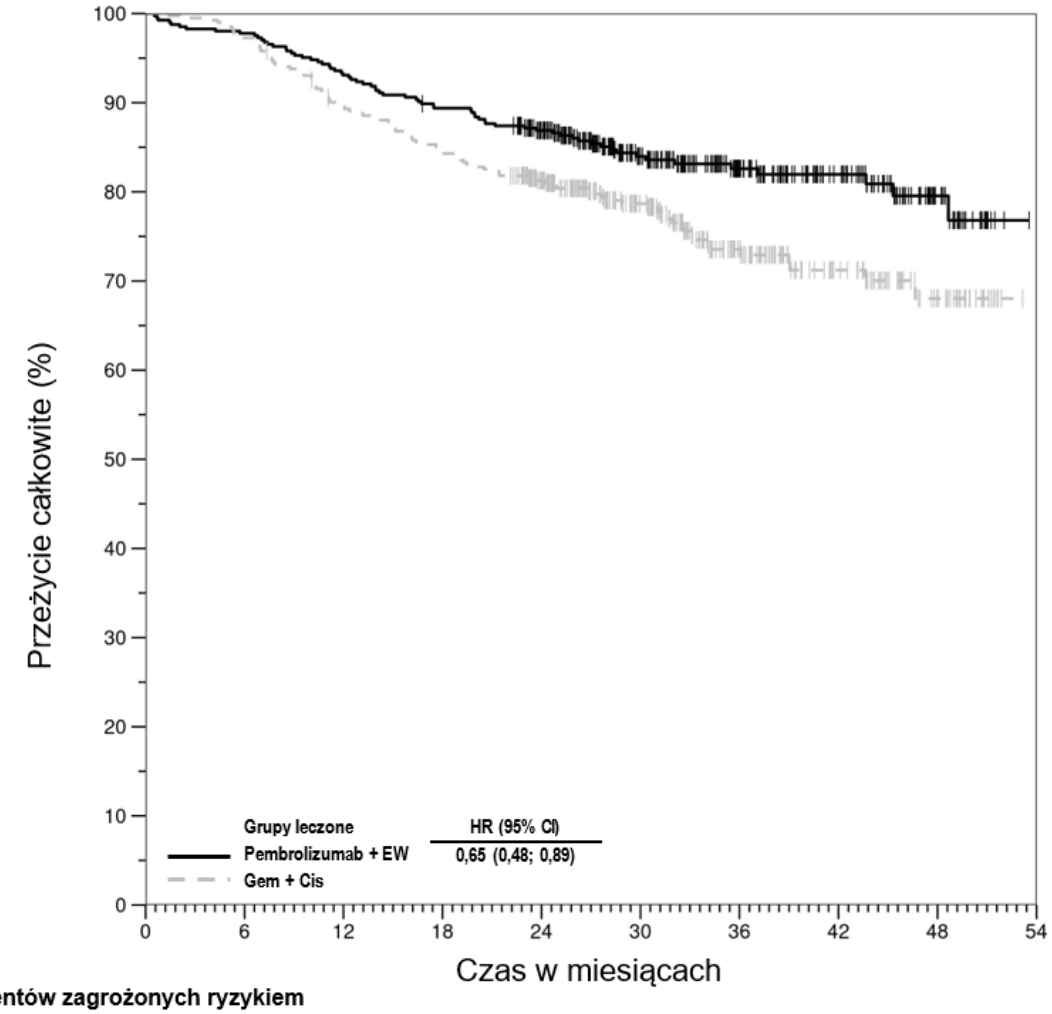
**Rycina 22: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-B15**




**Liczba pacjentów zagrożonych ryzykiem**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + EW | 405 | 351 | 317 | 303 | 257 | 154 | 100 | 63 | 23 | 0 |
| Gem + Cis | 403 | 350 | 286 | 259 | 216 | 131 | 70 | 45 | 16 | 0 |

**Rycina 23: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-B15**




**Liczba pacjentów zagrożonych ryzykiem**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + EW | 405 | 396 | 377 | 361 | 325 | 215 | 142 | 90 | 34 | 0 |
| Gem + Cis | 403 | 392 | 358 | 338 | 295 | 201 | 119 | 67 | 29 | 0 |

*Badanie KEYNOTE-905: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z enfortumabem wedotyny w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym pacjentów z MIBC, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii zawierającej cisplatynę*

Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie kontynuowanym po radykalnej cystektomii jako leczenie adjuwantowe, oceniano w badaniu KEYNOTE-905, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonym u pacjentów z MIBC. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały wcześniej nieleczonych pacjentów z MIBC w stopniu cT2-T4aN0M0 lub cT1-T4aN1M0, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii opartej na cisplatynie lub odmówili jej przyjęcia, oraz kwalifikowali się do radykalnej cystektomii (ang. RC, radical cystectomy) i limfadenektomii miedniczej (ang. PLND, pelvic lymph node dissection), niezależnie od statusu PD-L1. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe pembrolizumabem w monoterapii lub wyłącznie RC i PLND. Randomizację stratyfikowano według stopnia zaawansowania guza (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), kwalifikacji do leczenia cisplatyną (niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną vs. kwalifikujący się do leczenia cisplatyną, ale odmawiający) oraz regionu geograficznego (Stany

Zjednoczone vs. Unia Europejska vs. reszta świata). Charakterystyka populacji badania i ocena skuteczności opierały się na następujących grupach leczenia; wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej.

- pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (n=170): w leczeniu neoadjuwantowym pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 minut w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu, przez 3 cykle. Po RC i PLND, w leczeniu adjuwantowym pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 minut w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 14 cykli oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu przez 6 cykli.
- wyłącznie RC i PLND (n=174).

Leczenie kontynuowano do czasu zakończenia podawania badanych produktów leczniczych, progresji choroby uniemożliwiającej przeprowadzenie RC i PLND, niewykonania RC i PLND lub odmowy ich wykonania, nawrotu choroby w fazie adjuwantowej lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano na początku badania, w ciągu 5 tygodni przed RC i PLND oraz 6 tygodni po radykalnej cystektomii. Po RC i PLND ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano co 12 tygodni przez okres do 2 lat, a następnie co 24 tygodnie.

Do cech charakterystycznych badanej populacji należały: mediana wieku wynosiła 73 lata; 78% stanowili mężczyźni; 78% osób było rasy białej; 47% osób miało CPS ≥ 10, a 51% miało CPS < 10; 86% miało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG 0-1, a 14% miało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG 2; 18% miało T2N0, 77% T3/T4aN0, a 5% T1-T4aN1. U czterdziestu jeden procent pacjentów wyjściowy klirens kreatyniny wynosił ≥ 60 ml/min, u 59% < 60 ml/min, ale ≥ 30 ml/min, a u 0,3% < 30 ml/min. U dziewięćdziesięciu jeden procent pacjentów stwierdzono raka urotelialnego w badaniu histopatologicznym; u 4% raka urotelialnego ze zróżnicowaniem płaskonabłonkowym, u 3% raka urotelialnego ze zróżnicowaniem gruczołowym, a u 2% raka urotelialnego o innym typie zróżnicowania histologicznego.

Łącznie radykalną cystektomię wykonano u 149 (88%) pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz u 156 (90%) pacjentów w grupie leczonej wyłącznie RC i PLND.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był EFS oceniany na podstawie BICR. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były wskaźnik pCR oceniany na podstawie BICR oraz OS. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie EFS, OS oraz pCR u pacjentów otrzymujących leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z wyłącznie RC i PLND. Mediana czasu obserwacji pacjentów randomizowanych do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wynosiła 20,4 miesiąca (zakres: 1,4-52,6 miesiąca). W Tabeli 25 podsumowano główne wyniki oceny skuteczności. Na Rycinach 24 i 25 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS.

**Tabela 25: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-905**

| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny n=170** | **Wyłącznie RC i PLND n=174** |
|---|---|---|
| **EFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 48 (28%) | 95 (55%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | NU (37,3; NU) | 15,7 (10,3; 20,5) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,40 (0,28; 0,57) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 38 (22%) | 68 (39%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | NU (NU, NU) | 41,7 (31,8; NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,50 (0,33; 0,74) | |
| Wartość p‡ | 0,0002 | |
| **pCR** | | |
| Liczba pacjentów z pCR | 97 | 15 |
| Wskaźnik pCR (%), (95% CI) | 57,1 (49,3; 64,6) | 8,6 (4,9; 13,8) |
| Szacowana różnica w leczeniu (%), (95% CI)§ | 48,3 (39,5; 56,5) | |
| Wartość p | < 0,0001 | |

* Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

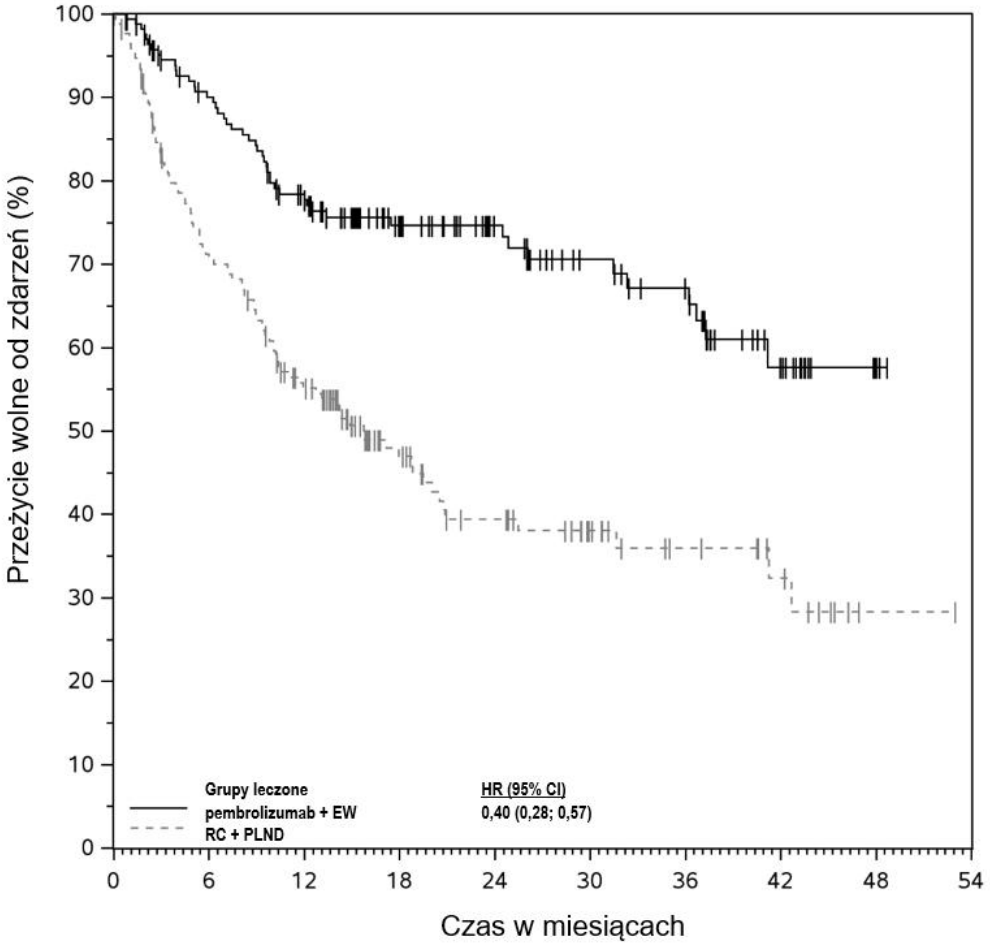
† Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem jako współzmienną

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

§ Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją

NU = nie uzyskano

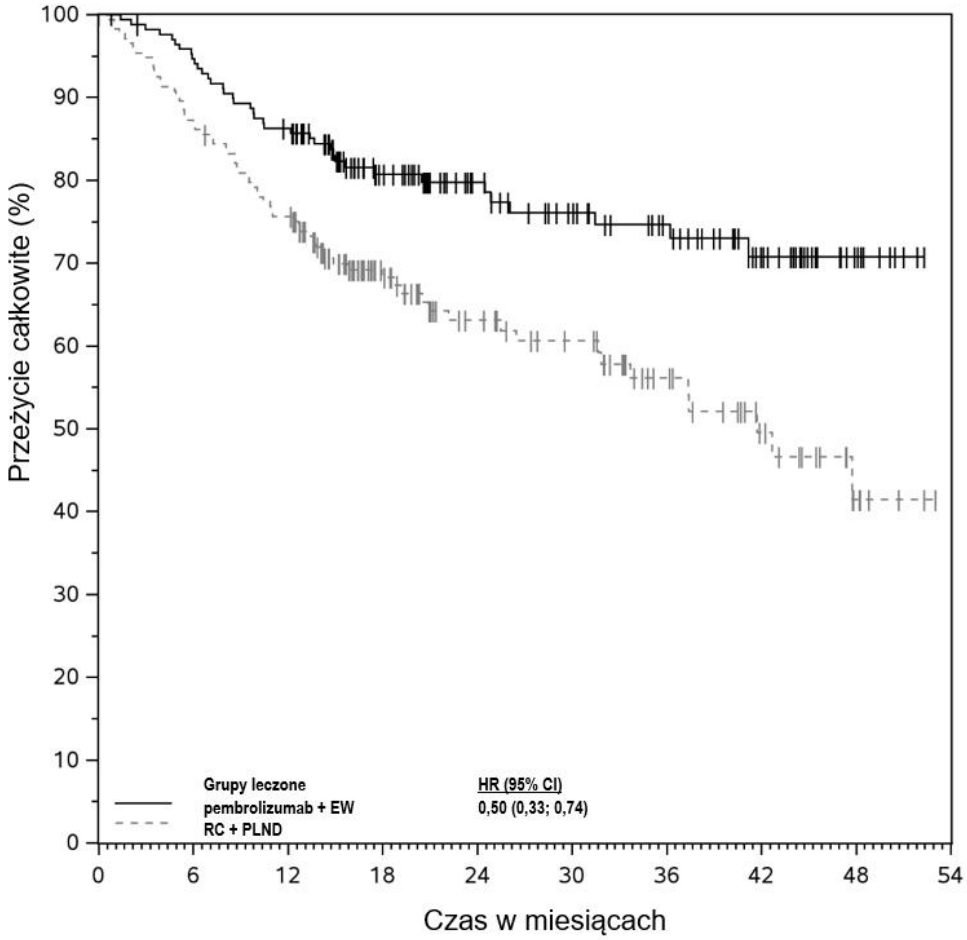
**Rycina 24: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-905**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pembrolizumab + EW | 170 | 140 | 116 | 73 | 56 | 42 | 35 | 16 | 3 | 0 |
| RC + PLND | 174 | 116 | 84 | 48 | 33 | 22 | 14 | 9 | 1 | 0 |

**Rycina 25: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-905**




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pembrolizumab + EW | 170 | 159 | 144 | 94 | 68 | 56 | 45 | 28 | 10 | 0 |
| RC + PLND | 174 | 150 | 130 | 75 | 54 | 45 | 30 | 18 | 6 | 0 |

*Badanie KEYNOTE-A39: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oceniono w badaniu KEYNOTE-A39, prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, do którego włączono 886 pacjentów z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego, z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, z występującą aktualnie neuropatią czuciową lub ruchową ≥ stopnia 2. lub z niekontrolowaną cukrzycą, definiowaną jako stężenie hemoglobiny A1C (HbA1c) ≥ 8% lub HbA1c ≥ 7% z towarzyszącymi objawami cukrzycy, zapaleniem płuc lub innymi formami choroby śródmiąższowej płuc. Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową lub pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię adjuwantową po cystektomii, jeśli nawrót nastąpił po > 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Pacjenci, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia cisplatyną, spełniali co najmniej jedno z następujących kryteriów: współczynnik przesączania kłębuszkowego 30-59 ml/min, ze stopniem sprawności ≥ 2 w skali ECOG, utrata słuchu stopnia ≥ 2 lub niewydolność serca klasy III wg NYHA (ang. New York Heart Association). Pacjentom, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej gemcytabinę i chemioterapię opartą na pochodnych platyny, umożliwiono otrzymanie immunoterapii podtrzymującej. Randomizację stratyfikowano na podstawie kwalifikacji do leczenia cisplatyną (kwalifikujący się lub niekwalifikujący się), ekspresji PD-L1 (CPS ≥ 10 lub CPS < 10 określonej przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) oraz przerzutów w wątrobie

(obecne lub nieobecne). Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia; wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej;

- pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 minut w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu;
- gemcytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. w dniach 1. i 8. oraz zgodnie z wyborem badacza cisplatyna w dawce 70 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyna (w dawce AUC 4,5 lub 5 mg/ml/min zgodnie z lokalnymi zaleceniami) w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu.

Leczenie pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub w przypadku stosowania pembrolizumabu maksymalnie przez 35 cykli (przez około 2 lata). Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni przez pierwsze 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Wśród 886 pacjentów z rakiem urotelialnym do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 69 lat; 77% mężczyzn, a 67% osób rasy białej. Dziewięćdziesiąt pięć procent stanowiły osoby ze stopniem zaawansowania nowotworu M1, a 5% ze stopniem zaawansowania nowotworu M0. U siedemdziesięciu trzech procent pacjentów nowotwór pierwotny był zlokalizowany w dolnym odcinku dróg moczowych, a u 27% w górnym odcinku. Pięćdziesiąt cztery procent pacjentów kwalifikowało się do leczenia cisplatyną, u 58% pacjentów CPS z ekspresją PD-L1 wynosił ≥ 10, a u 72% pacjentów stwierdzono przerzuty do narządów jamy brzusznej, w tym u 22% przerzuty do wątroby. Dwadzieścia procent pacjentów miało prawidłową czynność nerek, a u 37%, 41% i 2% pacjentów zaburzenie czynności nerek określono odpowiednio jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie. U dziewięćdziesięciu siedmiu procent pacjentów wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynosił 0-1, a u 3% pacjentów wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynosił 2. U osiemdziesięciu pięciu procent pacjentów występował typ histologiczny raka przejściowokomórkowego (ang. TCC, transitional cell carcinoma), u 2% występował TCC o innych wariantach histologiczych, a u 6% występował TCC z różnicowaniem płaskonabłonkowym. Trzydzieści dwa procent pacjentów otrzymujących gemcytabinę i chemioterapię opartą na pochodnych platyny otrzymało immunoterapię podtrzymującą.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 i przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (ang. DOR, duration of response) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz czas do progresji bólu (ang. TTPP, time to pain progression).

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS, PFS i ORR u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z pacjentami losowo przydzielonymi do grupy otrzymującej gemcytabinę i chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

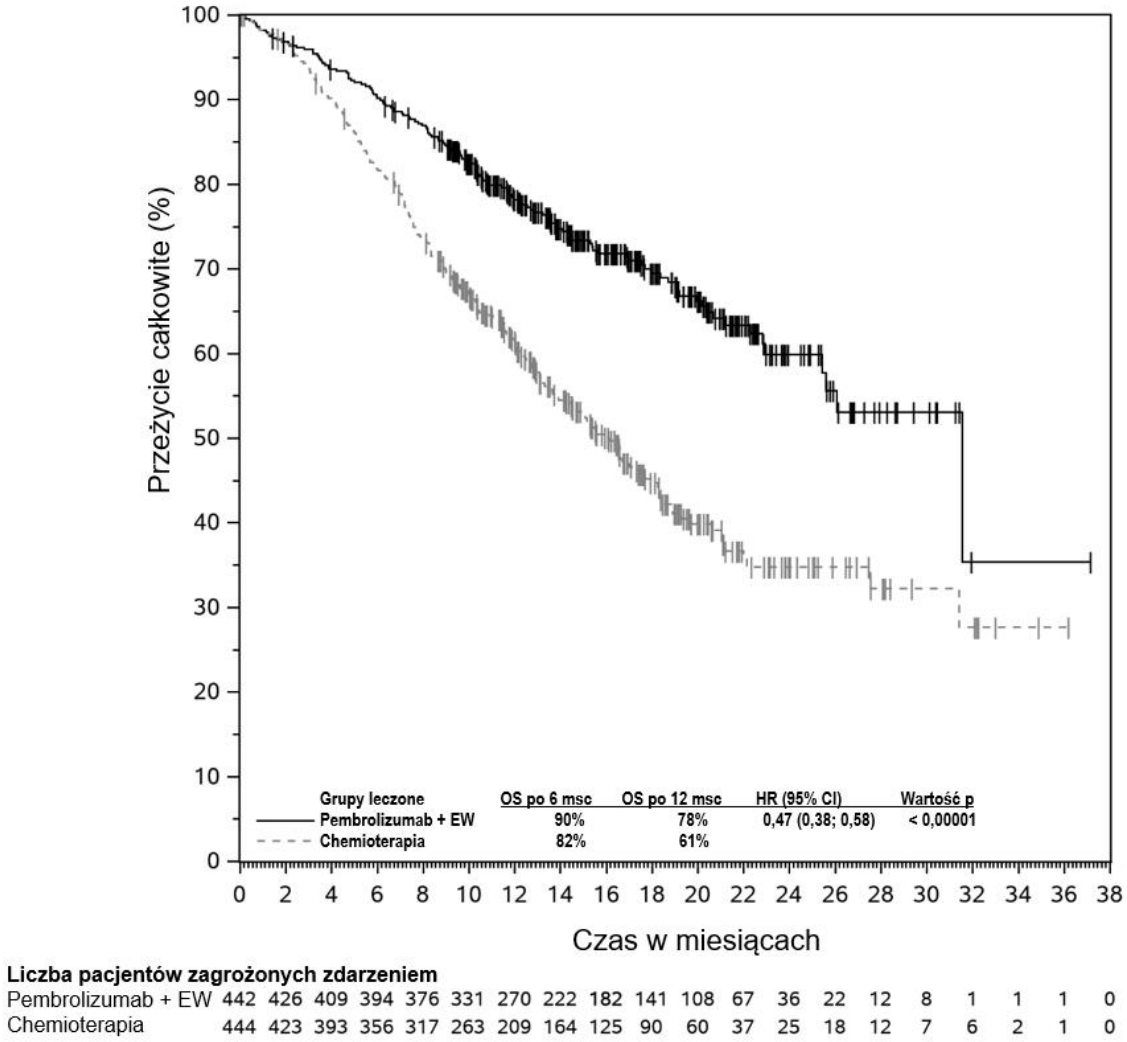
Mediana czasu trwania obserwacji u 442 pacjentów leczonych pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny wynosiła 17,3 miesiąca (zakres: 0,3 do 37,2 miesiąca). Główne wyniki oceny skuteczności podsumowano w Tabeli 26 oraz na Rycinach 26 i 27.

**Tabela 26: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39**

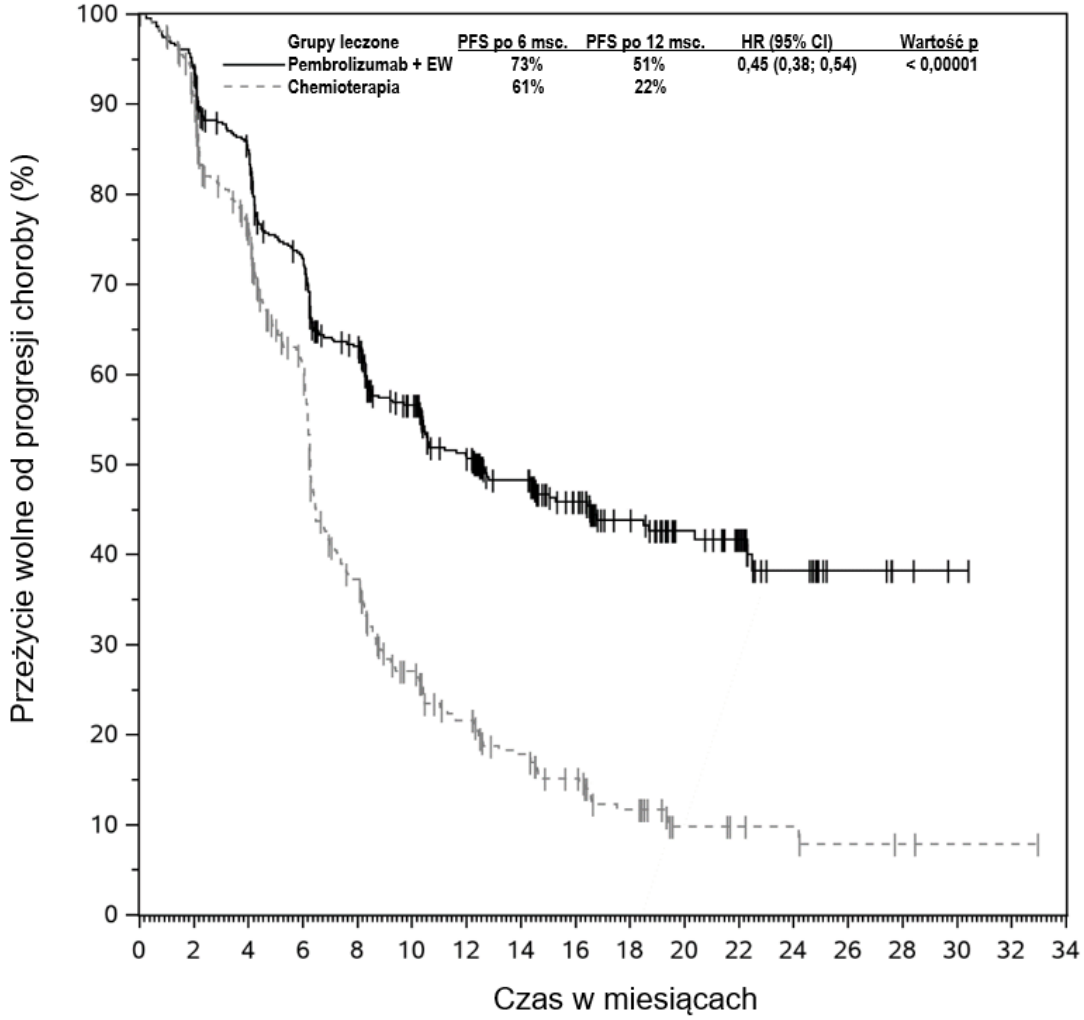
| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab w dawce 200 mg podawanej co 3 tygodnie w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny n=442** | **Gemcytabina + chemioterapia oparta na pochodnych platyny z immunoterapią podtrzymującą lub bez niej n=444** |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 133 (30%) | 226 (51%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 31,5 (25,4; NU) | 16,1 (13,9; 18,3) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,47 (0,38; 0,58) | |
| Wartość p† | < 0,00001 | |
| **PFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 223 (50%) | 307 (69%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 12,5 (10,4; 16,6) | 6,3 (6,2; 6,5) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,45 (0,38; 0,54) | |
| Wartość p† | < 0,00001 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie‡** | | |
| ORR§ % (95% CI) | 68% (63,1; 72,1) | 44% (39,7; 49,2) |
| Wartość p¶ | < 0,00001 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | NU (2,0+; 28,3+) | 7,0 (1,5+; 30,9+) |

* Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa
† Wartość p, dwustronna, na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)
‡ Z uwzględnieniem wyłącznie pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania
§ Na podstawie pacjentów z najlepszą odpowiedzią ogółem na leczenie jako odpowiedzią potwierdzoną całkowitą lub częściową
¶ Wartość p, dwustronna, na podstawie testu Cochrana-Mantela-Haenszela stratyfikowanego w zależności od ekspresji PD-L1, kwalifikacji do leczenia cisplatyną i przerzutów do wątroby
NU = nie uzyskano

**Rycina 26: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu KEYNOTE-A39**



**Rycina 27: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu KEYNOTE-A39**




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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-045, wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym (1:1) badaniu z grupą kontrolną, dotyczącym leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentów z progresją choroby, która wystąpiła w trakcie lub po chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Pacjenci z nowotworem miejscowo zaawansowanym/z przerzutami musieli otrzymywać pochodne platyny w ramach leczenia pierwszego rzutu lub terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, a nawrót lub progresja choroby nastąpiły po ≤ 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanym co 3 tygodnie (n=270) lub wybieranym przez badacza jednym z następujących schematów chemioterapii, podawanych dożylnie co 3 tygodnie (n=272): paklitaksel 175 mg/m$^2$ (n=84), docetaksel 75 mg/m$^2$ (n=84) lub winflunina 320 mg/m$^2$ (n=87). Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. Leczenie można było kontynuować pomimo progresji choroby, jeśli stan pacjenta był stabilny klinicznie i, według opinii badacza pacjent odnosił korzyść kliniczną z leczenia. Pacjenci, u których nie stwierdzono progresji choroby, mogli otrzymywać leczenie przez maksymalny okres 24 miesięcy. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną, chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego oraz pacjentów, którzy wcześniej stosowali więcej niż 2 schematy chemioterapii układowej w leczeniu raka urotelialnego z przerzutami. Pacjenci ze stopniem

sprawności 2 w skali ECOG musieli mieć stężenie hemoglobiny na poziomie ≥ 10 g/dl, nie mogli mieć przerzutów w wątrobie, a ostatnią dawkę poprzedniej chemioterapii musieli otrzymać ≥ 3 miesiące przed włączeniem do tego badania. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 9 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, następnie co 6 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1) oraz czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 27 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności z analizy końcowej dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Na Rycinie 28 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS na podstawie wyników analizy końcowej. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości OS i ORR u pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię. W przypadku PFS nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między pembrolizumabem a chemioterapią.

**Tabela 27: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg u leczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z rakiem urotelialnym w badaniu KEYNOTE-045**

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

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

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

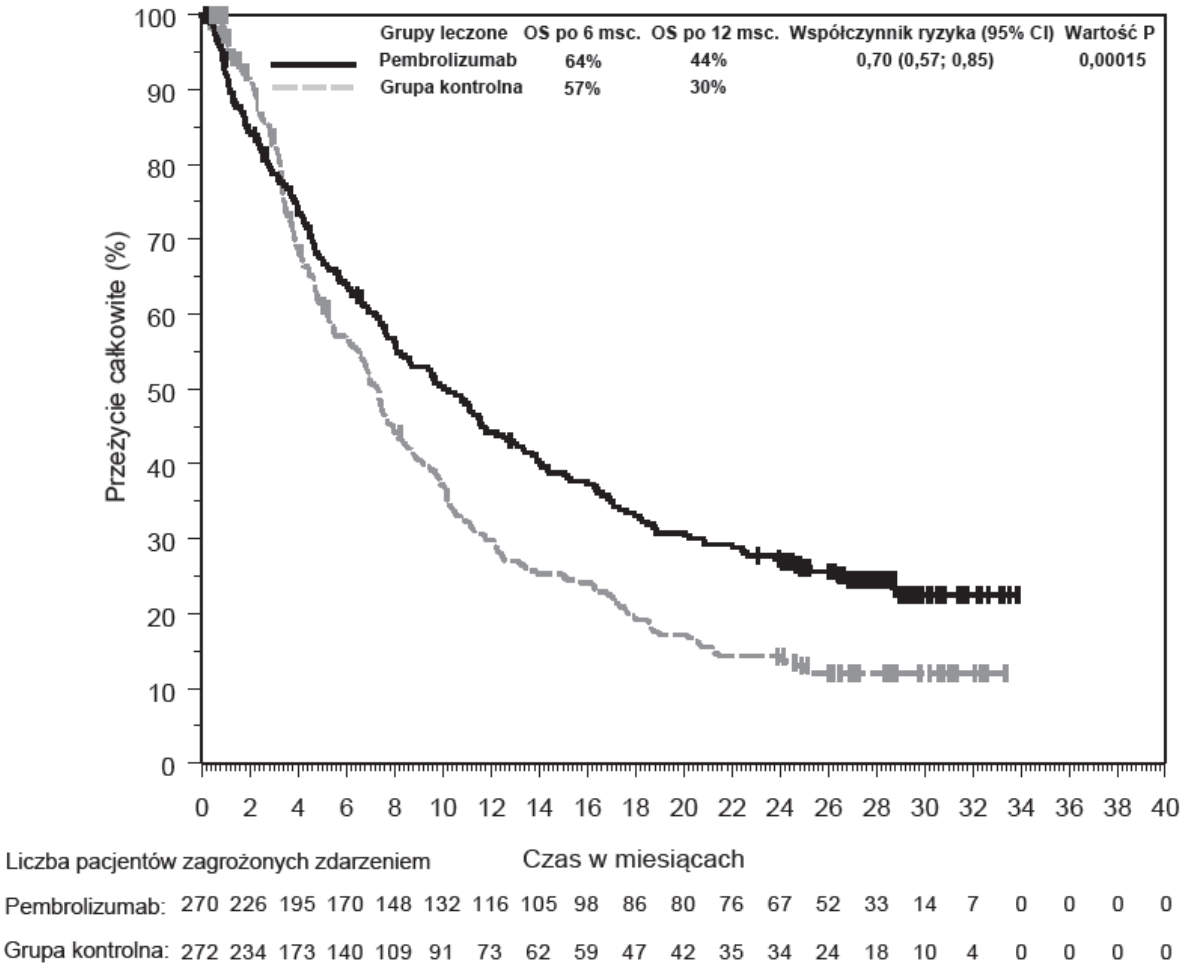
‡ Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

§ Na podstawie metody Miettinena i Nurminena

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

# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

**Rycina 28: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-045 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




W badaniu KEYNOTE-045 przeprowadzono analizę pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 wynosił < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) w porównaniu z chemioterapią: n=176 (65%)] lub ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) w porównaniu z chemioterapią: n=90 (33%)] zarówno w grupie leczonej pembrolizumabem, jak i w grupie stosującej chemioterapię (patrz Tabela 28).

**Tabela 28: Przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1**

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

* Na podstawie wyników analizy końcowej

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS). W Tabeli 29 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji badanej podczas analizy końcowej na podstawie mediany czasu trwania obserwacji wynoszącej 11,4 miesiąca (zakres: od 0,1 do 41,2 miesiąca) dla wszystkich pacjentów.

**Tabela 29: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii zawierającej cisplatynę, w badaniu KEYNOTE-052**

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

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

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

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

W badaniu KEYNOTE-052 przeprowadzono analizę pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1, u których CPS wynosił < 10 (n=251; 68%) lub ≥ 10 (n=110; 30%) (patrz Tabela 30). Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

**Tabela 30: Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1**

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

* BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

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

zaawansowanym lub z przerzutami. Wyniki badania KEYNOTE-361 dotyczące pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią nie wykazały statystycznie istotnej poprawy wartości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenionego na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 (współczynnik ryzyka 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p=0,0033) oraz wartości przeżycia całkowitego (OS) (współczynnik ryzyka 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; p=0,0407) w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. Na podstawie wcześniej zaplanowanej hierarchicznej kolejności testowania nie można było przeprowadzić formalnych testów poziomu istotności statystycznej stosowania pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią. Główne wyniki oceny skuteczności stosowania pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów, dla których badacz wybrał karboplatynę zamiast cisplatyny jako lepsze rozwiązanie w chemioterapii, były zgodne z wynikami badania KEYNOTE-052. Wyniki dotyczące oceny skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których CPS wynosił ≥ 10 były podobne do wyników uzyskanych w całej populacji, dla której wybrano karboplatynę jako stosowaną chemioterapię. Patrz Tabela 31 oraz Ryciny 29 i 30.

**Tabela 31: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg lub stosowaną chemioterapię u pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym, dla których badacz wybrał karboplatynę zamiast cisplatyny jako lepsze rozwiązanie w chemioterapii w badaniu KEYNOTE-361**

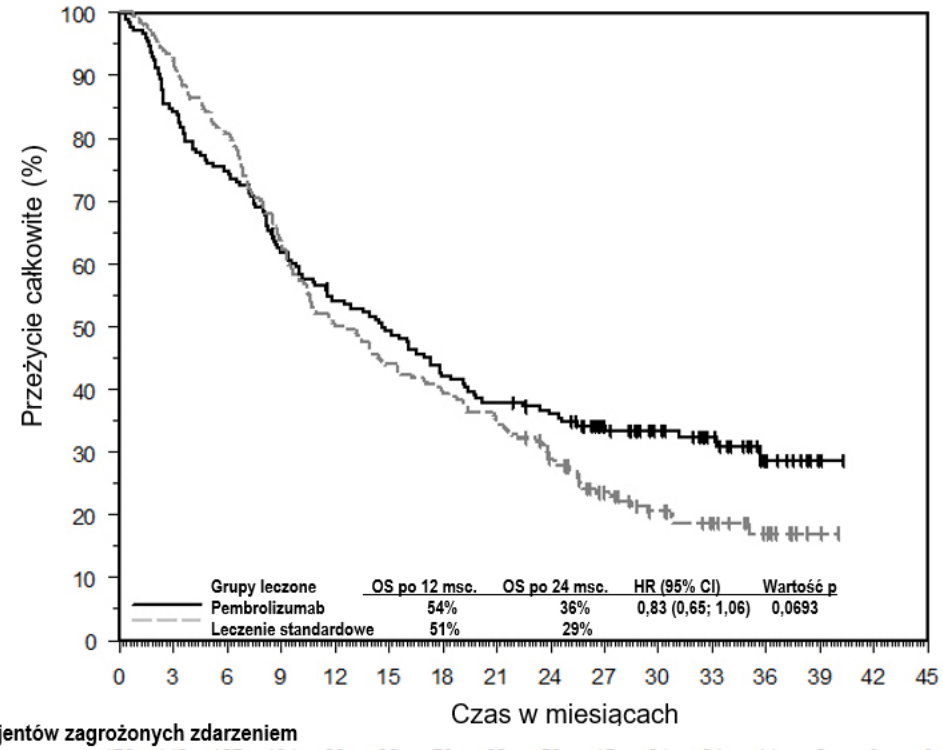
| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab n=170** | **Chemioterapia n=196** | **Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84** | **Chemioterapia CPS ≥ 10 n=89** |
|---|---|---|---|---|
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*** | | | | |
| ORR % (95% CI) | 28% (21,1; 35,0) | 42% (34,8; 49,1) | 30% (20,3; 40,7) |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

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

† Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

NU = nie uzyskano

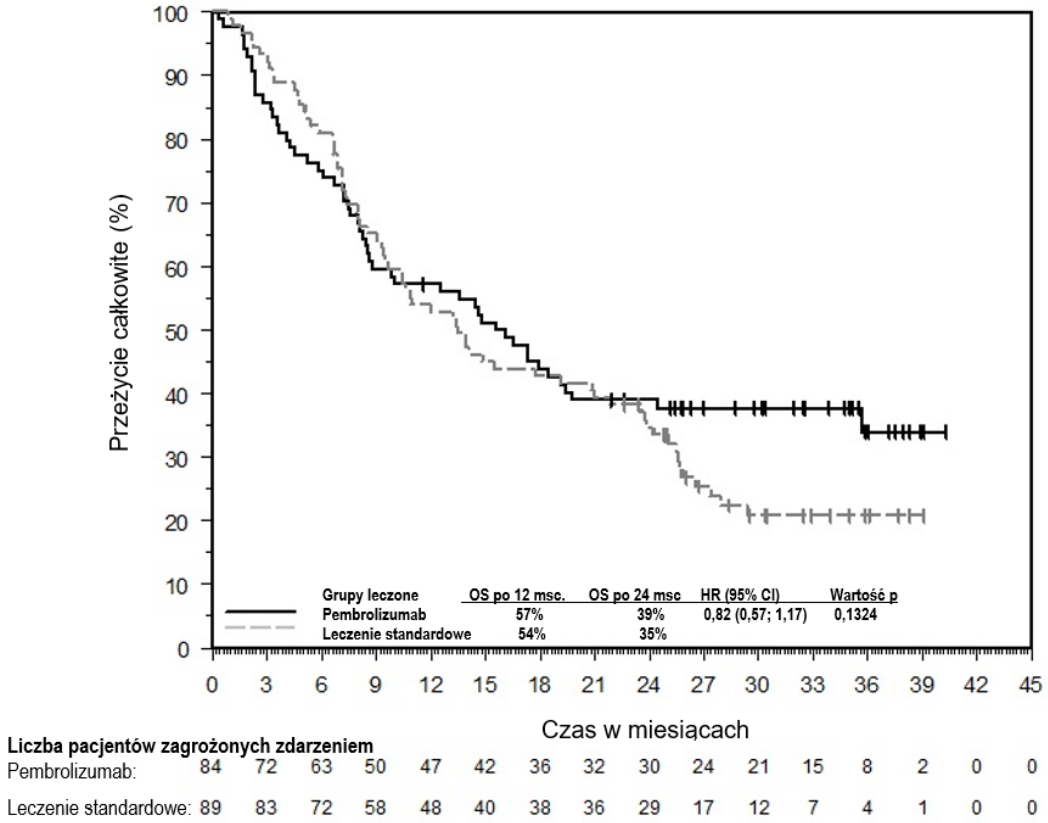
**Rycina 29: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-361 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wybór karboplatyny)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab: | 170 | 143 | 127 | 104 | 90 | 82 | 70 | 63 | 58 | 45 | 34 | 24 | 11 | 2 | 0 | 0 |
| Leczenie standardowe: | 196 | 182 | 158 | 125 | 99 | 86 | 78 | 68 | 51 | 34 | 24 | 16 | 9 | 2 | 0 | 0 |

**Rycina 30: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-361 (w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z CPS ≥ 10, populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wybór karboplatyny)**




*Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi*

*Badanie KEYNOTE-689: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego u pacjentów z resekcyjnym, miejscowo zaawansowanym HNSCC*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniono w badaniu KEYNOTE-689, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie z udziałem 714 pacjentów z resekcyjnym, miejscowo zaawansowanym HNSCC (stopień zaawansowania III-IVA). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu dwóch lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano według lokalizacji guza pierwotnego (część ustna gardła/jama ustna w porównaniu z krtanią w porównaniu z częścią krtaniową gardła), stopnia zaawansowania nowotworu zgodnie z 8. wydaniem klasyfikacji AJCC (III w porównaniu z IVA) oraz statusu PD-L1 (TPS ≥ 50% w porównaniu z TPS < 50%).

Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- grupa leczenia A: pembrolizumab jako leczenie neoadjuwantowe w dawce 200 mg przez 2 cykle przed resekcją chirurgiczną. W ciągu 6 tygodni po zabiegu chirurgicznym, pembrolizumab w dawce 200 mg przez 3 cykle w skojarzeniu z radioterapią + 3 cykle podawanej jednocześnie cisplatyny w dawce 100 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie u pacjentów z cechami patologicznymi wysokiego ryzyka po zabiegu chirurgicznym albo w skojarzeniu tylko z radioterapią u pacjentów bez cech patologicznych wysokiego ryzyka po zabiegu chirurgicznym. Następnie podawano pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli.
- grupa leczenia B: brak leczenia neoadjuwantowego przed zabiegiem chirurgicznym. W ciągu 6 tygodni po zabiegu chirurgicznym albo radioterapia +3 cykle podawanej jednocześnie cisplatyny w dawce 100 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie u pacjentów z cechami patologicznymi wysokiego ryzyka po zabiegu chirurgicznym albo tylko radioterapia u pacjentów bez cech patologicznych wysokiego ryzyka po zabiegu chirurgicznym.

Cechy patologiczne wysokiego ryzyka definiuje się jako obecność dodatnich marginesów chirurgicznych lub nacieku poza torebkę węzła stwierdzonych po resekcji chirurgicznej.

Leczenie pembrolizumabem prowadzono do momentu stwierdzenia progresji choroby na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, do zakończenia leczenia (17 cykli), do wystąpienia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, do wystąpienia nawrotu choroby w fazie leczenia adjuwantowego, do wystąpienia progresji choroby u pacjentów, którzy nie przeszli zabiegu chirurgicznego lub u których wykonano niepełną resekcję i którzy przeszli do fazy leczenia adjuwantowego, lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono przed zabiegiem chirurgicznym w tygodniu 6. fazy leczenia neoadjuwantowego. Po rozpoczęciu fazy leczenia adjuwantowego ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono 12 tygodni po zakończeniu RT ± leczenie cisplatyną, a następnie przeprowadzano ją co 3 miesiące do końca roku 3.; następnie co 6 miesięcy do końca roku 5. W grupie leczenia A zabiegowi chirurgicznemu poddano 89% pacjentów w porównaniu z 88% pacjentów w grupie leczenia B. W grupie leczenia A 29% pacjentów otrzymywało cisplatynę w skojarzeniu z radioterapią, a 46% otrzymywało tylko radioterapię. W grupie leczenia B 40% pacjentów otrzymywało cisplatynę w skojarzeniu z radioterapią, a 39% otrzymywało tylko radioterapię.

Wśród 714 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-689, u 682 (96%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 682 pacjentów należały: mediana wieku 60 lat (zakres: od 22 do 87 lat); 33% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 79% mężczyzn; 78% osób rasy białej, 13% osób rasy żółtej i 2,5% osób rasy czarnej; 43% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1; 79% stanowili byli lub obecni palacze tytoniu. U czterech procent pacjentów nowotwory były HPV-dodatnie, u 26% występowała choroba w stopniu zaawansowania III, a u 74% w stopniu zaawansowania IVA.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był EFS oceniany na podstawie BICR zdefiniowany jako czas od randomizacji do czasu wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z następujących zdarzeń: progresja choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, miejscowa lub odległa progresja choroby lub nawrót, albo zgon z jakiejkolwiek przyczyny. Drugi pierwotny nowotwór złośliwy nie był uważany za zdarzenie. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były mPR na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. BIPR), OS oraz pCR na podstawie BIPR.

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie EFS (HR 0,73; 95% CI: 0,58; 0,92; wartość p 0,00411) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w porównaniu z pacjentami losowo przydzielonymi do grupy otrzymującej radioterapię w skojarzeniu z cisplatyną lub bez cisplatyny podczas pierwszej zaplanowanej analizy etapowej w całej populacji. W ramach analizy pośredniej nie przeprowadzono formalnego testu OS. W Tabeli 32 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności we wcześniej zaplanowanej podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej z medianą czasu obserwacji 27,0 miesiąca (zakres: od 0,5 do 66,5 miesiąca). Na Rycinach 31 i 32 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS.

**Tabela 32: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie z RT z lub bez cisplatyny n=347 | RT z lub bez cisplatyny n=335 |
|---|---|---|
| **EFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 128 (37%) | 156 (47%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | 59,7 (37,9; NU) | 29,6 (19,5; 41,9) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,70 (0,55; 0,89) | |
| Wartość p‡ | 0,00140 | |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 106 (31%) | 128 (38%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | NU (NU, NU) | 61,8 (49,2; NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,72 (0,56; 0,94) | |

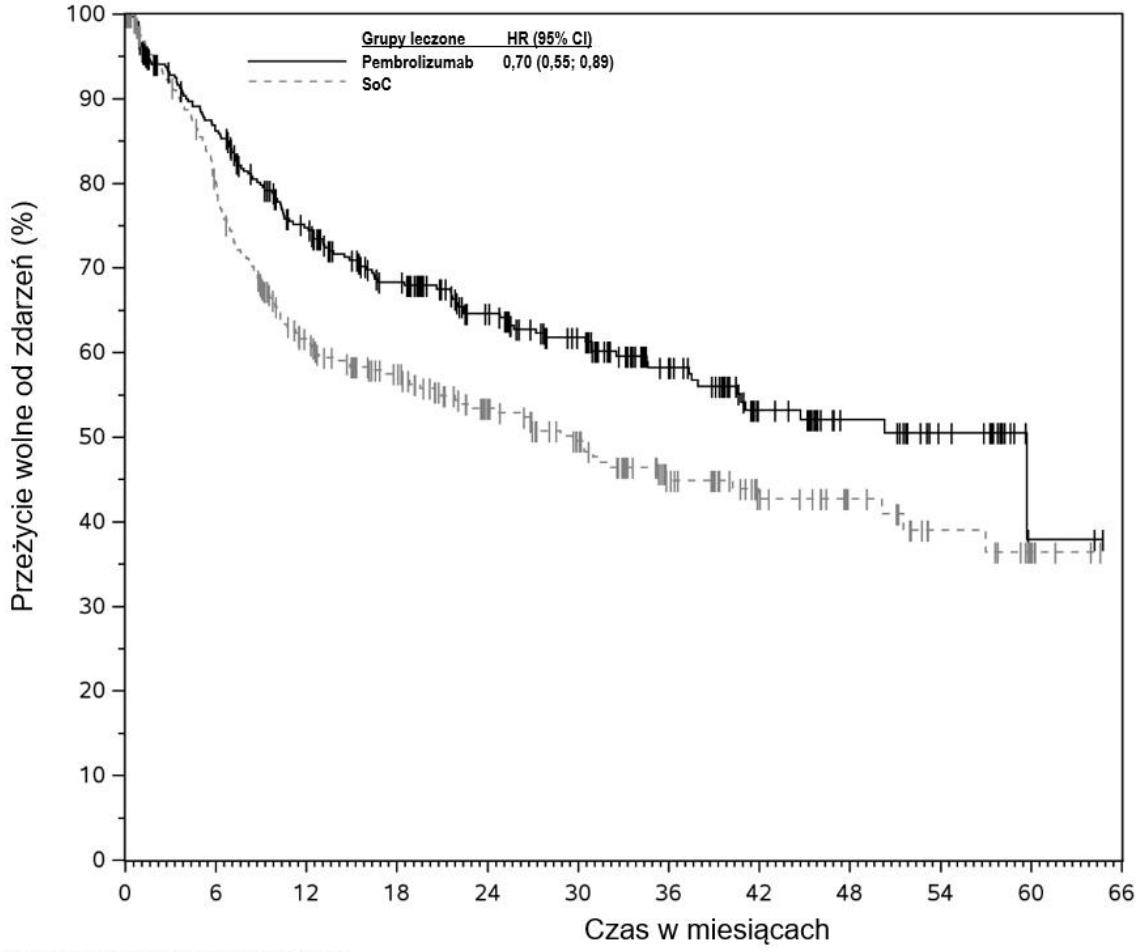
* Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych

† Na podstawie modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem, jako współzmienną ze stratyfikacją według lokalizacji guza pierwotnego i stopnia zaawansowania nowotworu

‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log rank) ze stratyfikacją według lokalizacji guza pierwotnego i stopnia zaawansowania nowotworu: w porównaniu do granicznej wartości p w teście jednostronnym wynoszącej 0,0124.

NU = nie uzyskano

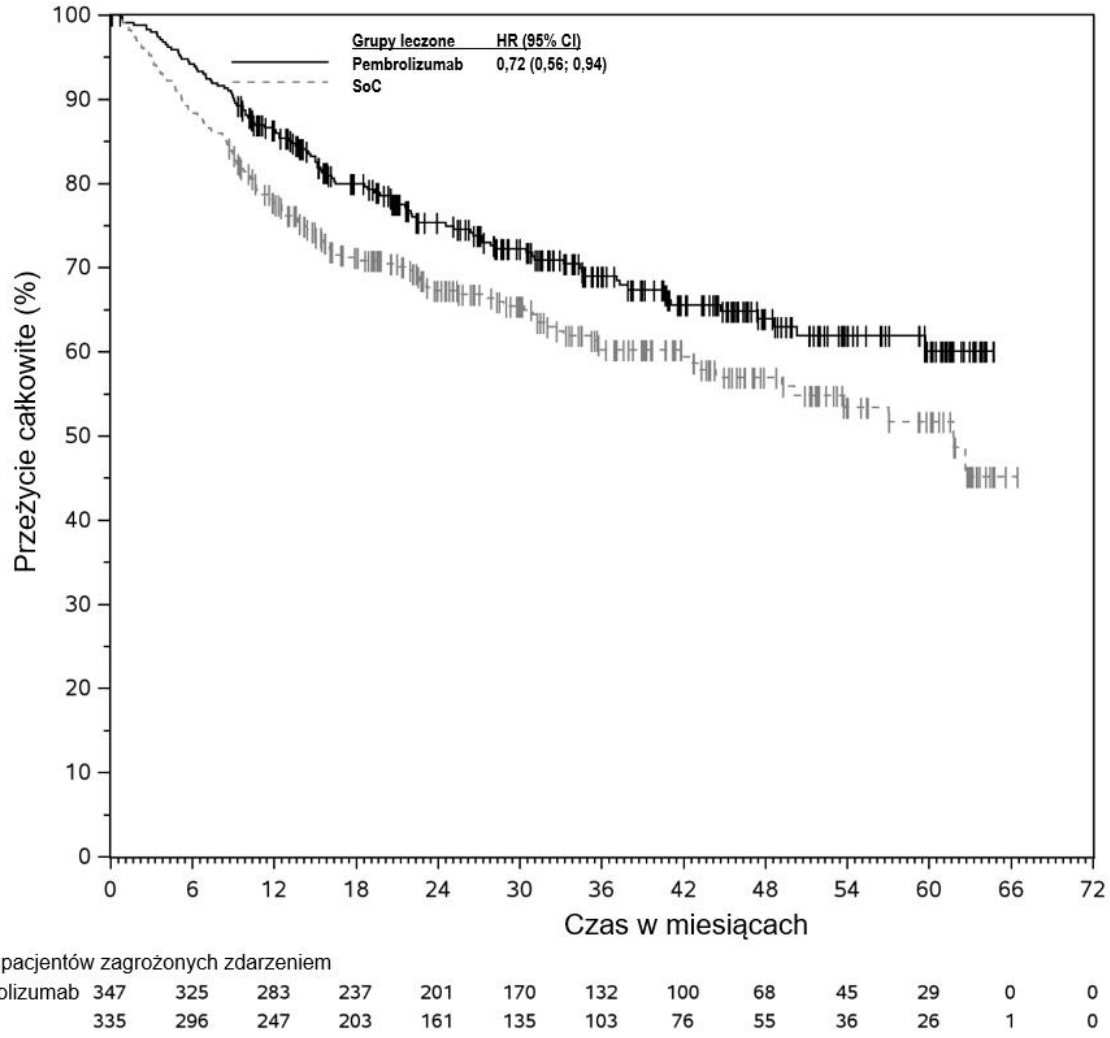
**Rycina 31: Krzywa Kaplana Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-689 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 347 | 274 | 220 | 181 | 147 | 122 | 83 | 51 | 33 | 21 | 2 | 0 |
| SoC | 335 | 245 | 170 | 140 | 104 | 82 | 56 | 36 | 25 | 15 | 7 | 0 |

**Rycina 32: Krzywa Kaplana Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-689 u pacjentów z ekspresją PD L1 (CPS ≥ 1)**




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

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

- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie.
- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie, karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie lub cisplatyna w dawce 100 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie oraz 5-FU w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. na dobę podawanej przez 4 kolejne dni co 3 tygodnie (maksymalnie 6 cykli pochodnych platyny i 5-FU).
- cetuksymab podawany w dawce nasycającej 400 mg/m$^2$ pc., a następnie w dawce 250 mg/m$^2$ pc. raz w tygodniu, karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie lub cisplatyna w dawce 100 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie oraz 5-FU w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. na

dobę podawanej przez 4 kolejne dni co 3 tygodnie (maksymalnie 6 cykli pochodnych platyny i 5-FU).

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były OS i PFS (według wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia z zastosowaniem kryteriów RECIST, wersja 1.1). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS u wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z leczeniem standardowym (HR 0,72; 95% CI 0,60-0,87) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z leczeniem standardowym.
W Tabelach 33 i 34 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu uzyskane w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej podczas analizy końcowej z medianą czasu obserwacji 13 miesięcy w przypadku pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz medianą czasu obserwacji 11,5 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących pembrolizumab w monoterapii. Na Rycinach 33 i 34 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS oparte na wynikach analizy końcowej.

**Tabela 33: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

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

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

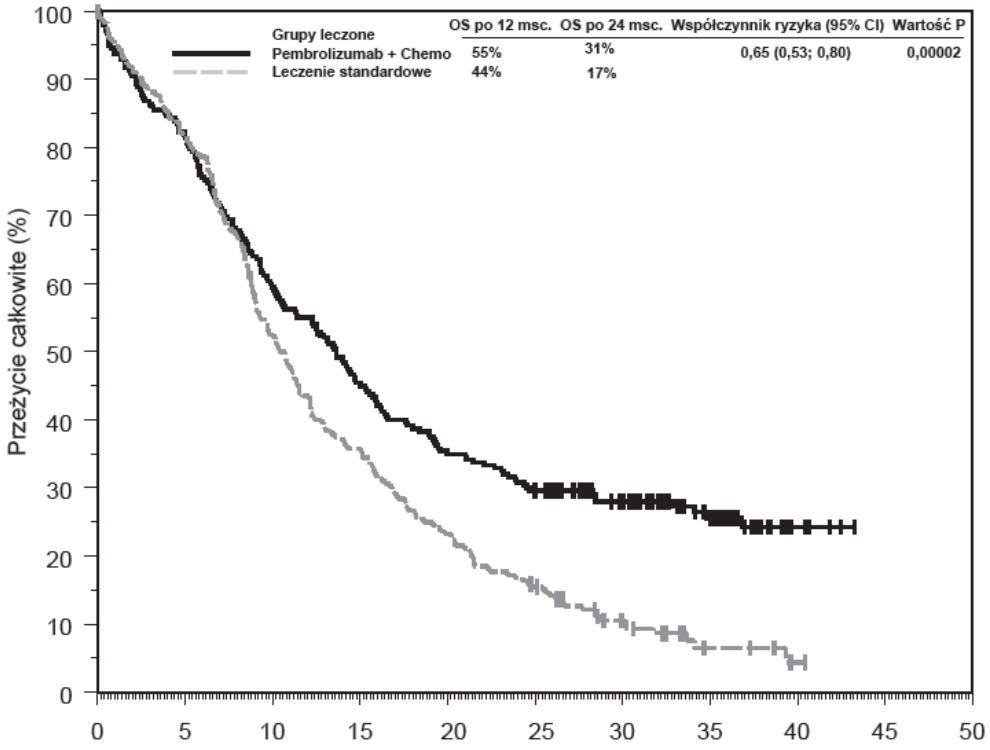
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

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

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

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

**Rycina 33: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1) otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-048**




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemo: | 242 | 197 | 144 | 109 | 84 | 70 | 52 | 29 | 5 | 0 | 0 |
| Leczenie standardowe: | 235 | 191 | 122 | 83 | 54 | 35 | 17 | 5 | 1 | 0 | 0 |

**Tabela 34: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

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

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

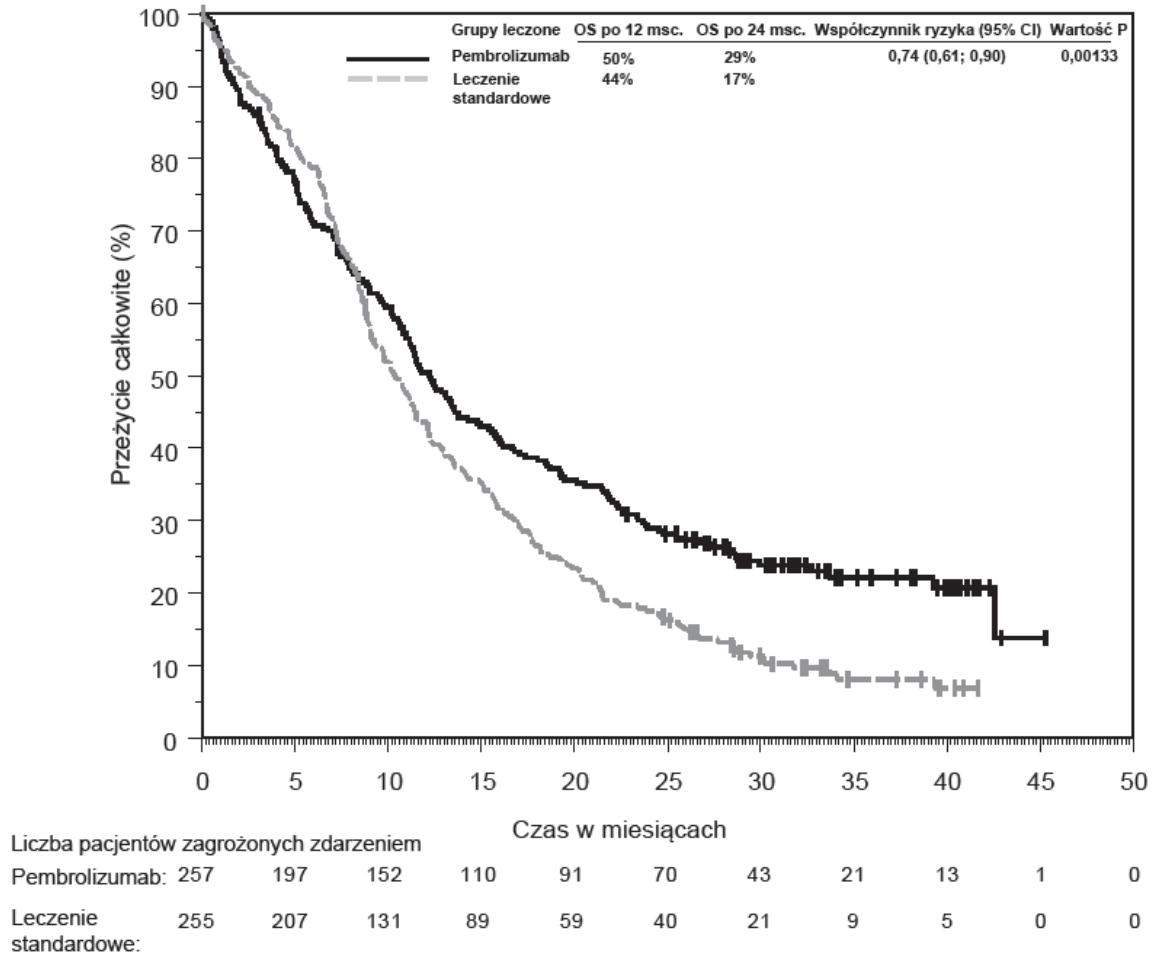
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

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

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

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

**Rycina 34: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1) otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048**




W badaniu KEYNOTE-048 przeprowadzono analizę pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 20 w tkance nowotworowej [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=126 (49%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=110 (43%) oraz pembrolizumab w monoterapii: n=133 (52%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=122 (48%)] (patrz Tabela 35).

**Tabela 35: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE 048 w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS ≥ 20)**

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

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
‡ Na podstawie wyników testu logarytmicznego rang (log-rank) ze stratyfikacją
§ Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

W badaniu KEYNOTE-048 przeprowadzono analizę eksploracyjną w podgrupach pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS od ≥ 1 do < 20 w tkance nowotworowej [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=116 (45%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=125 (49%) oraz pembrolizumab w monoterapii: n=124 (48%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=133 (52%)] (patrz Tabela 36).

**Tabela 36: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048 w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS od ≥ 1 do < 20)**

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

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
‡ Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa
NU = nie uzyskano

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

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite (OS) dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Wyniki wstępnej analizy dla OS wykazały wartość HR wynoszącą 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) z jednostronną wartością p wynoszącą 0,0316. Mediana przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu wynosiła 8,4 miesiąca w porównaniu do 7,1 miesiąca dla leczenia standardowego. W Tabeli 37 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji z TPS ≥ 50%. Na Rycinie 35 przedstawiono krzywą Kaplana–Meiera dla OS w grupie pacjentów z TPS ≥50%.

**Tabela 37: Skuteczność pembrolizumabu podawanego w dawce 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z TPS ≥ 50% stosujących wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny w badaniu KEYNOTE-040**

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

* Metotreksat, docetaksel lub cetuksymab

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

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

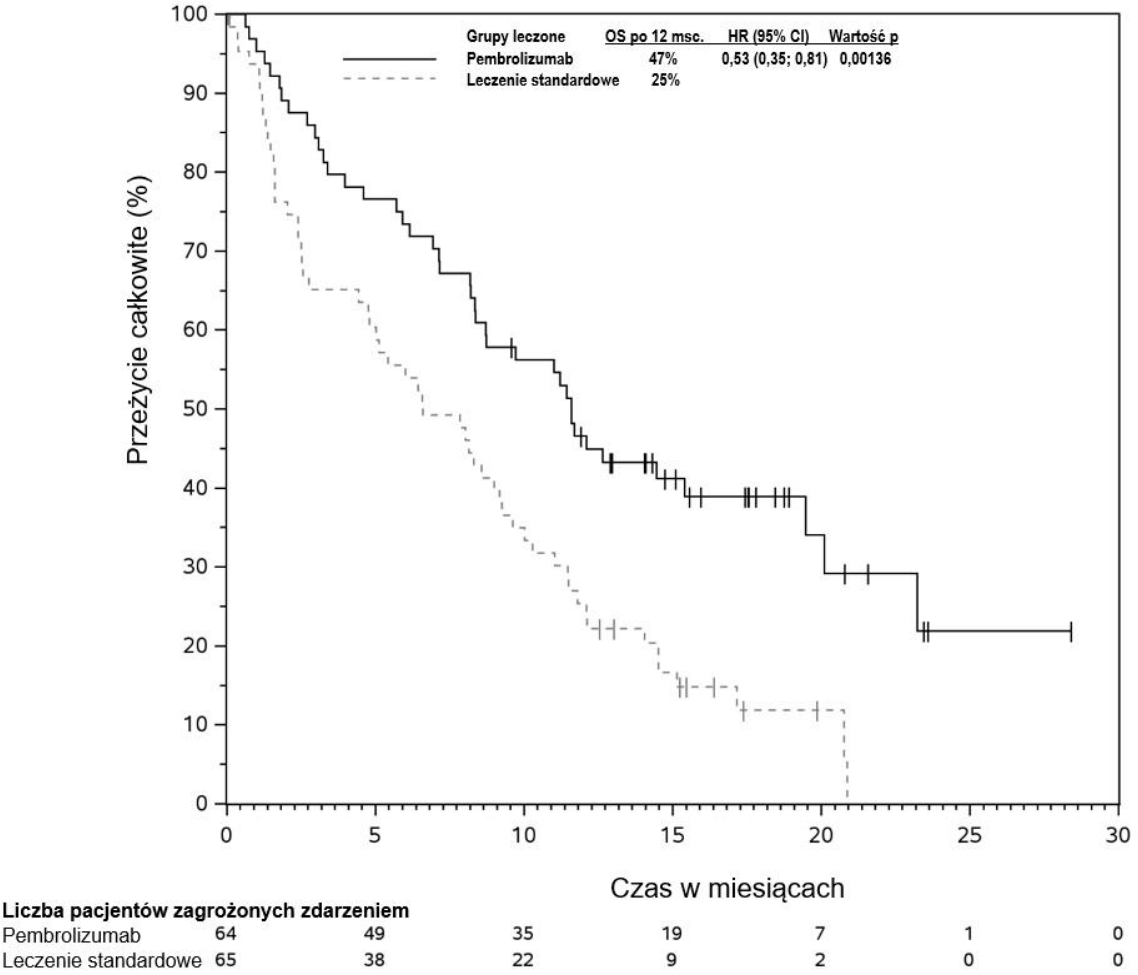
§ Według wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

¶ Na podstawie metody Miettinena–Nurminena

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

Þ Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

**Rycina 35: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-040 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (TPS ≥ 50%)**




*Rak nerkowokomórkowy*

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

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

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

- sunitynib podawany doustnie w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2-tygodniowa przerwa w leczeniu.

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: OS oraz PFS (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: ORR i czas trwania odpowiedzi na leczenie (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; wartość p = 0,00005) i w zakresie PFS (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; wartość p = 0,00012) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu z sunitynibem w zaplanowanej analizie etapowej. W Tabeli 38 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności oraz na Rycinach 36 i 37 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na analizie końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 37,7 miesiąca.

**Tabela 38: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426**

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

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

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

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

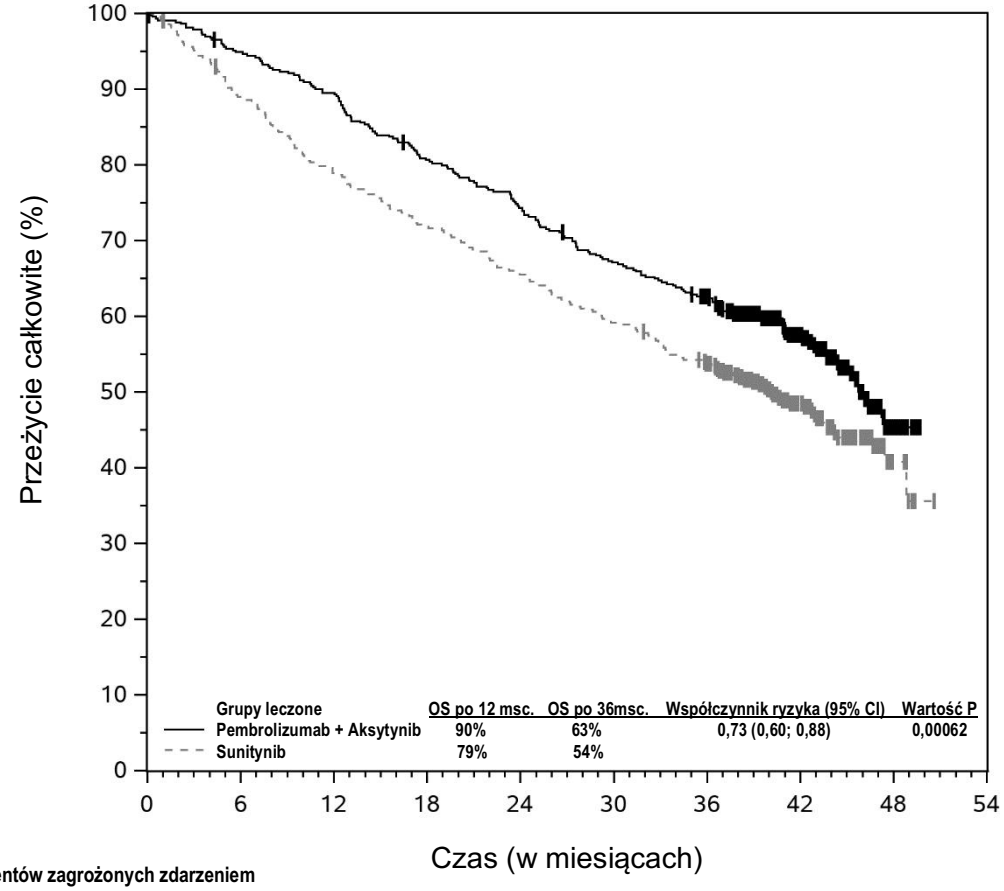
§ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

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

# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

NA = niedostępne

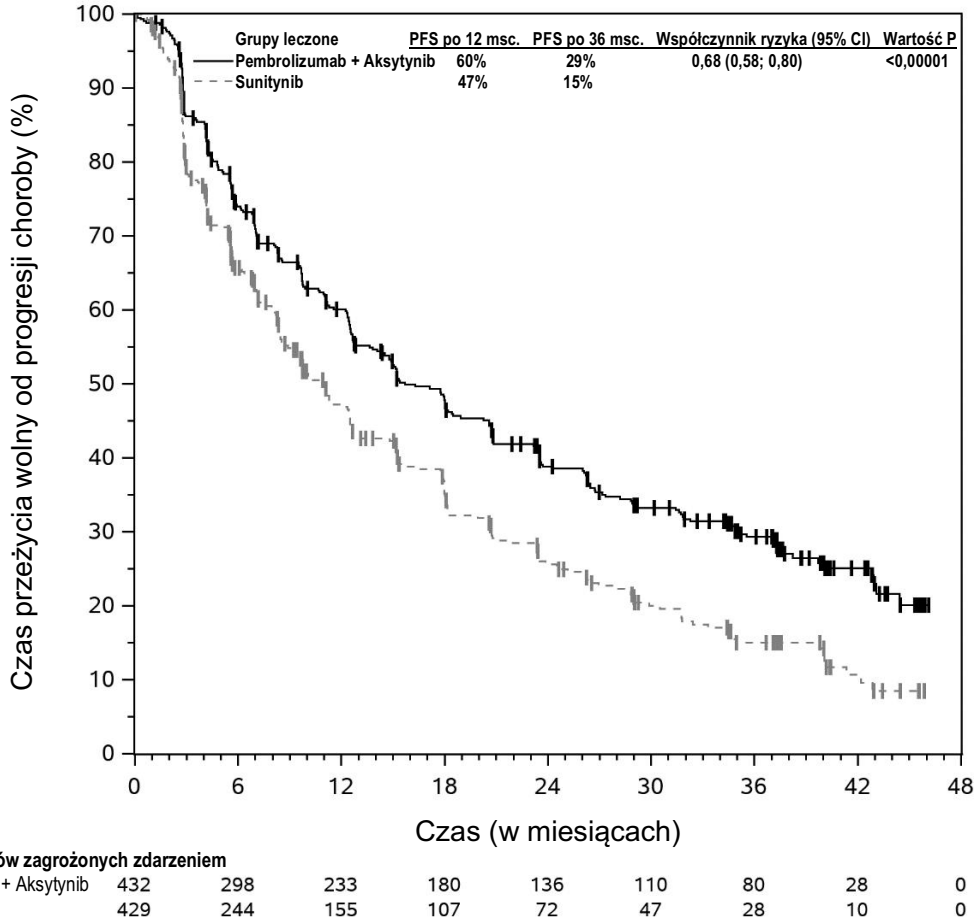
**Rycina 36: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Aksytynib | 432 | 407 | 384 | 345 | 318 | 286 | 259 | 141 | 16 | 0 |
| Sunitynib | 429 | 379 | 336 | 306 | 279 | 252 | 224 | 110 | 12 | 0 |

**Rycina 37: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




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

Badanie KEYNOTE-426 nie miało mocy pozwalającej na ocenę skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach.

W Tabeli 39 zestawiono parametry oceny skuteczności w poszczególnych kategoriach grupy ryzyka IMDC na podstawie analizy końcowej OS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 37,7 miesiąca.

**Tabela 39: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426 w zależności od kategorii grupy ryzyka według IMDC**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki badania KEYNOTE-581 (CLEAR) dotyczące skuteczności w protokole zaplanowanej końcowej analizy z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 49,4 miesiąca podsumowano w Tabeli 40 oraz na Rycinach 38 i 39. Wyniki dotyczące PFS były spójne we wcześniej zaplanowanych podgrupach, w grupach prognostycznych MSKCC i statusów ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Wyniki oceny skuteczności według grupy prognostycznej MSKCC podsumowano w Tabeli 41.

**Tabela 40: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR)**

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

[*] Pierwszorzędowa analiza PFS obejmowała cenzurowanie danych dotyczących nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki PFS z cenzurowaniem i bez cenzurowania danych dotyczących nowego leczenia przeciwnowotworowego były spójne

[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

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

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

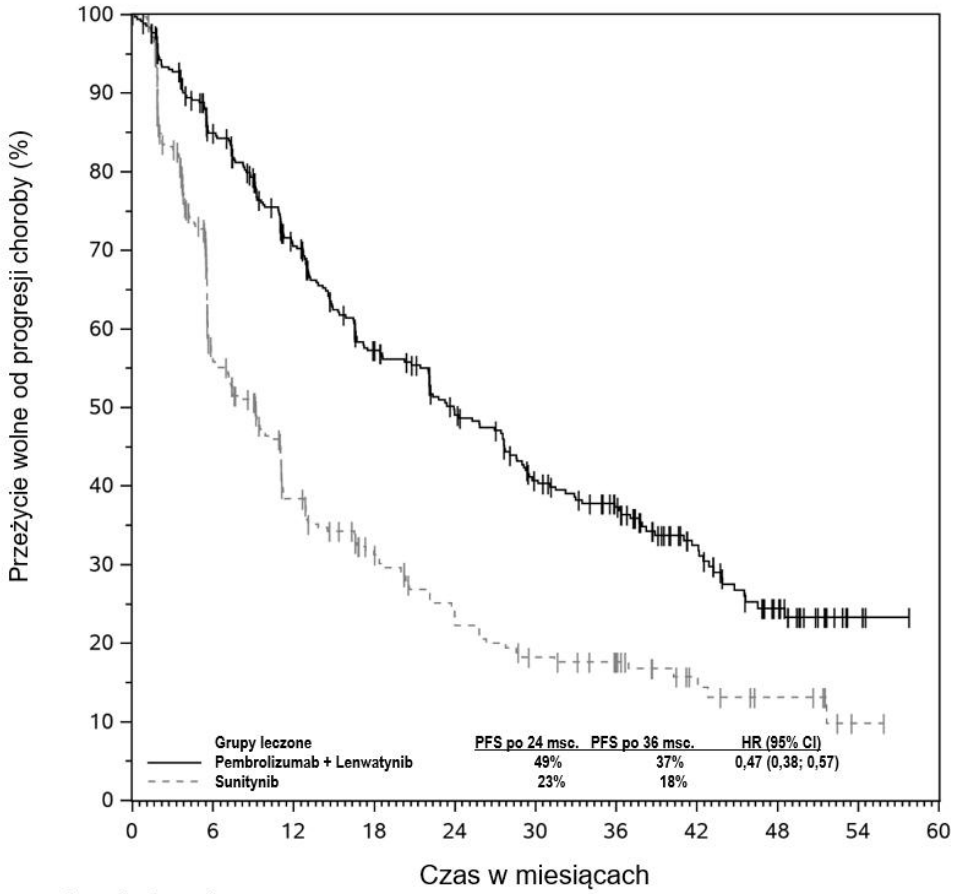
[¶] Nominalna dwustronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu Cochrana-Mantela-Haenszela (ang. CMH, Cochran-Mantel-Haenszel). We wcześniej zaplanowanej analizie końcowej dotyczącej ORR (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 17,3 miesiąca) uzyskano statystycznie istotnie lepszą wartość ORR w przypadku porównania schematu leczenia pembrolizumabem z lenwatynibem z leczeniem sunitynibem (iloraz szans: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], wartość p < 0,0001)

[#] Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

NU = nie uzyskano

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

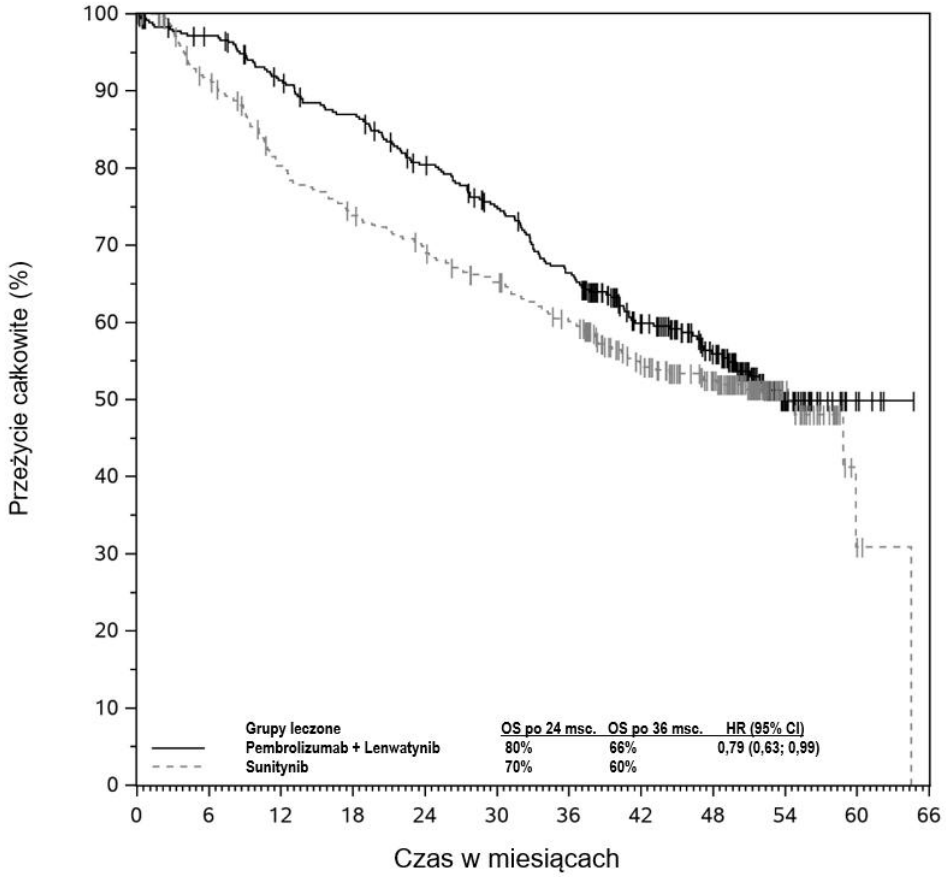
**Rycina 38: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Lenwatynib | 355 | 276 | 213 | 161 | 128 | 99 | 81 | 49 | 25 | 4 | 0 |
| Sunitynib | 357 | 145 | 85 | 59 | 41 | 30 | 23 | 12 | 7 | 1 | 0 |

**Rycina 39: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Lenwatynib | 355 | 338 | 313 | 296 | 269 | 245 | 216 | 158 | 117 | 34 | 5 | 0 |
| Sunitynib | 357 | 308 | 264 | 242 | 226 | 208 | 188 | 145 | 108 | 33 | 3 | 0 |

Badanie KEYNOTE-581 (CLEAR) nie miało mocy pozwalającej na ocenę skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach.

Przeprowadzono analizy w podgrupach w zależności od grup prognostycznych MSKCC.
W Tabeli 41 podsumowano parametry oceny skuteczności według grupy prognostycznej MSKCC na podstawie końcowej analizy OS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 49,4 miesiąca.

**Tabela 41: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR) w zależności od grupy prognostycznej MSKCC**

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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był oceniany przez badacza czas przeżycia wolny od choroby (ang. DFS). Głównym drugorzędowym punktem końcowym oceny było OS. Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę dla DFS i OS u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 23,9 miesiąca, HR dla DFS wynosił 0,68 (95% CI 0,53; 0,87; wartość p = 0,0010). Wyniki skuteczności z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 55,8 miesięcy przedstawiono w Tabeli 42 i na Rycinach 40 i 41.

**Tabela 42: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-564**

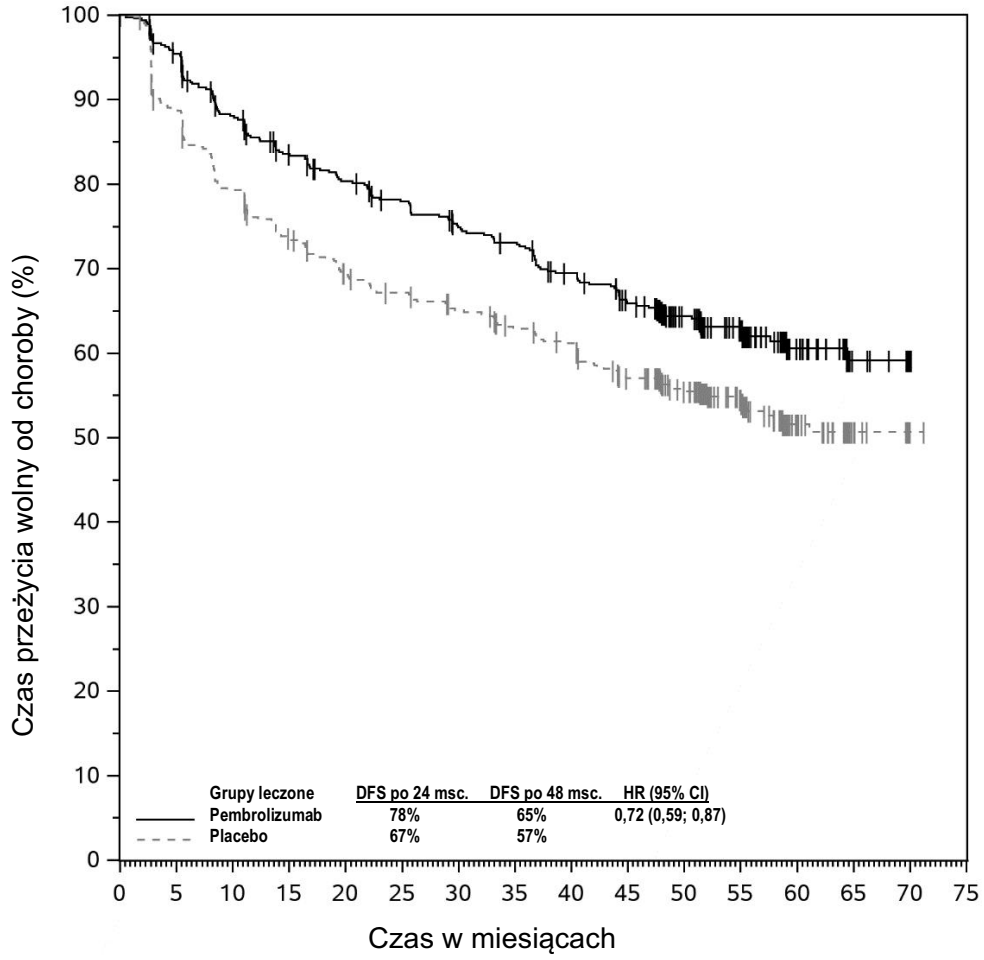
| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=496** | **Placebo n=498** |
|---|---|---|
| **DFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 174 (35%) | 224 (45%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (54,9; NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,72 (0,59; 0,87) | |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 55 (11%) | 86 (17%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (NU; NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,62 (0,44; 0,87) | |
| Wartość p† | 0,0024 | |

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

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

NU = nie uzyskano

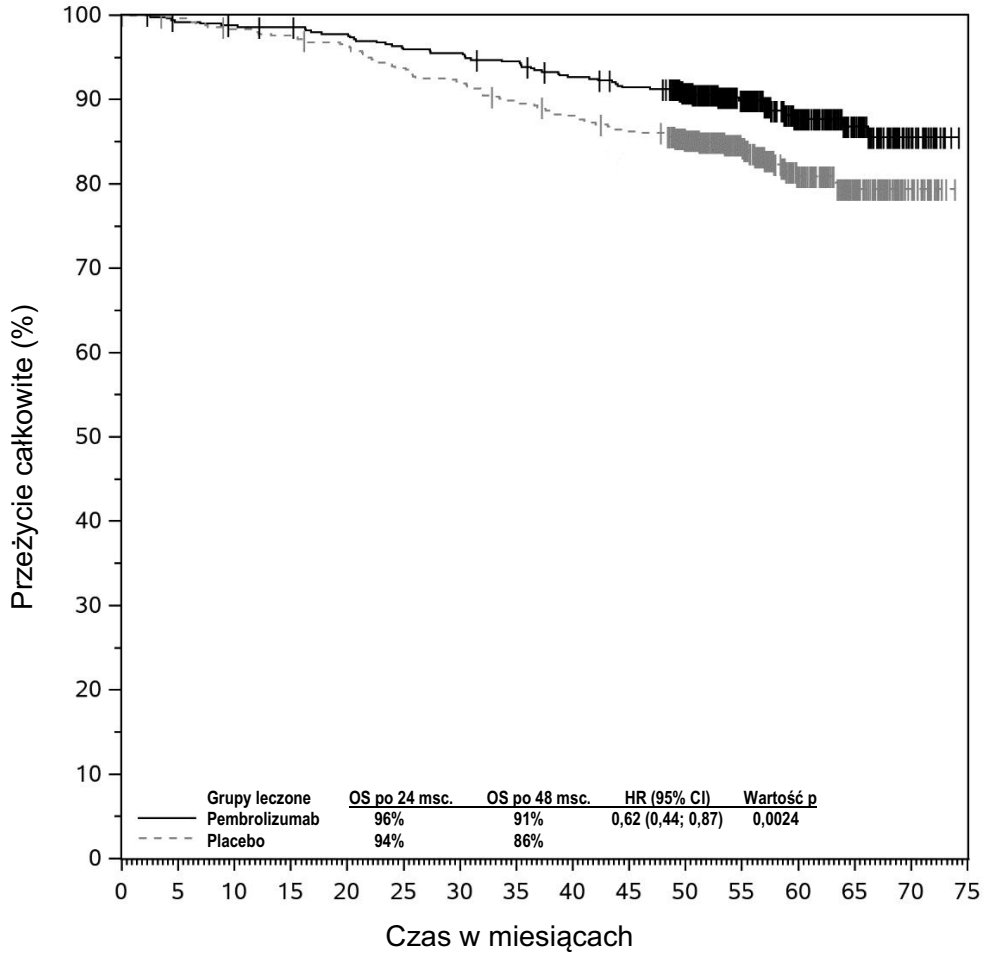
**Rycina 40: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-564 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

**Rycina 41: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-564 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

*Nowotwory z MSI-H lub dMMR*

*Rak jelita grubego*

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

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

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

- mFOLFOX6 (oksaliplatyna, leukoworyna i fluorouracyl (ang. FU, fluorouracil)) lub mFOLFOX6 w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem: oksaliplatyna w dawce 85 mg/m$^2$, leukoworyna w dawce 400 mg/m$^2$ (lub lewoleukoworyna w dawce 200 mg/m$^2$) i FU w bolusie 400 mg/m$^2$ w dniu 1., a następnie FU w dawce 2400 mg/m$^2$ przez 46-48 godzin. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. w dniu 1. lub cetuksymab w dawce 400 mg/m$^2$ w pierwszej infuzji, a następnie w dawce 250 mg/m$^2$ co tydzień;
- FOLFIRI (irynotekan, leukoworyna i fluorouracyl (ang. FU, fluorouracil)) lub FOLFIRI w skojarzeniu z bewacyzumabem albo cetuksymabem: irynotekan w dawce 180 mg/m$^2$, leukoworyna w dawce 400 mg/m$^2$ (lub lewoleukoworyna w dawce 200 mg/m$^2$) i FU w bolusie 400 mg/m$^2$ w dniu 1., a następnie FU w dawce 2400 mg/m$^2$ przez 46-48 godzin. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. w dniu 1. lub cetuksymab w dawce 400 mg/m$^2$ w pierwszej infuzji, a następnie w dawce 250 mg/m$^2$ co tydzień.

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

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

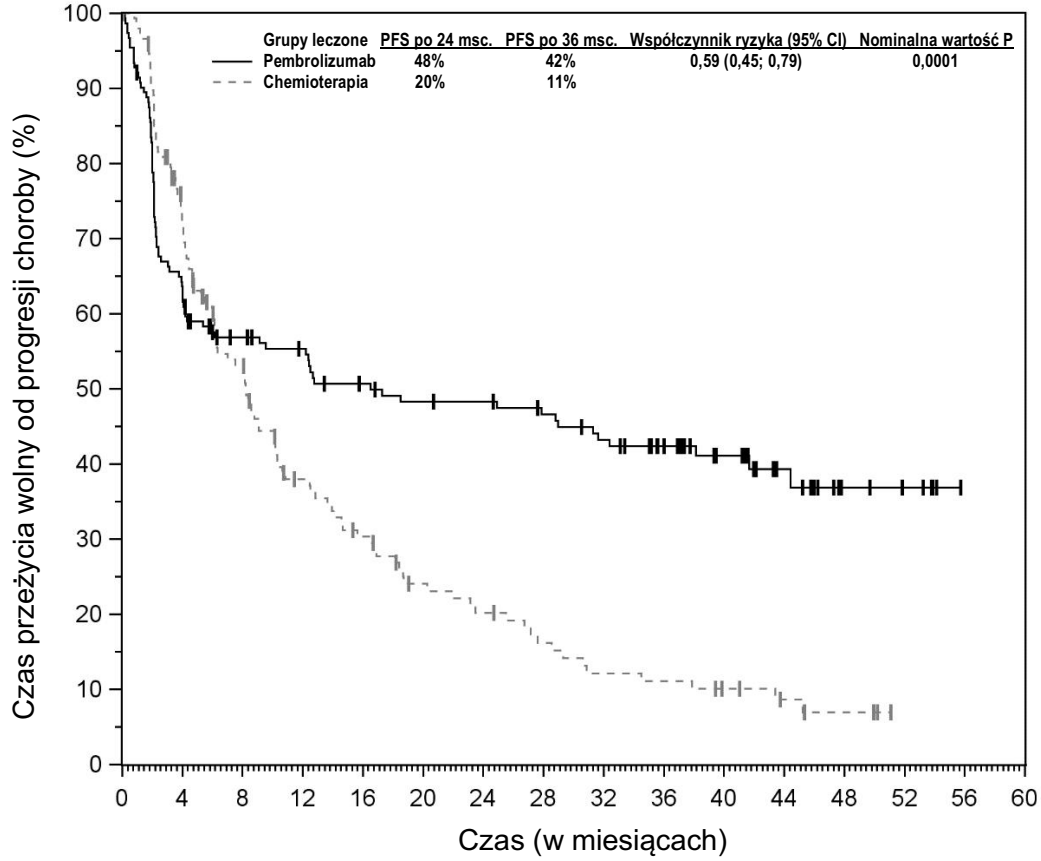
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę PFS (HR 0,60; 95% CI; 0,45; 0,80; wartość p 0,0002) u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię po zaplanowanej analizie końcowej dla PFS. Nie było statystycznie istotnej różnicy między grupą otrzymującą pembrolizumab, a grupą otrzymującą chemioterapię w analizie końcowej OS, w której 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej chemioterapię zmieniło leczenie i otrzymywało leczenie anty-PD-1/PD-L1, w tym pembrolizumab. W Tabeli 43 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności oraz na Rycinach 42 i 43 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera zaktualizowanego PFS oraz OS na podstawie analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 38,1 miesiąca (zakres: od 0,2 do 58,7 miesiąca).

**Tabela 43: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-177**

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

* Z dodatkowymi 12 miesiącami obserwacji po zaplanowanej analizie końcowej dla PFS
† Na podstawie modelu regresji Coxa
‡ Wartość p jest nominalna
§ Nieistotne statystycznie po korekcie uwzględniającej liczebność
¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera
NU = Nie uzyskano

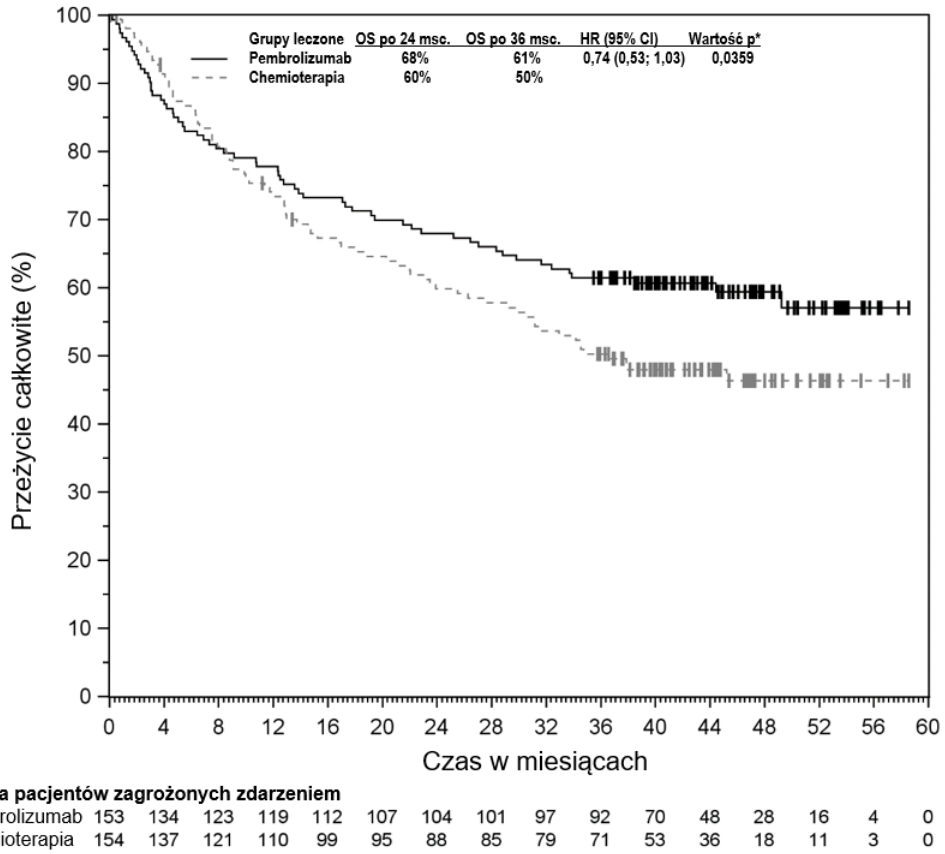
**Rycina 42: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-177 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

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

**Rycina 43: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-177 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




* Nieistotne statystycznie po korekcie uwzględniającej liczebność

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

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

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

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 124 pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-164 należały: mediana wieku 56 lat (35% osób w wieku 65 lat lub starszych); 56% mężczyzn; 68% osób rasy białej, 27% osób rasy żółtej; 41% oraz 59% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 oraz 1. Dwanaście procent pacjentów miało mutacje BRAF, a 36% mutacje RAS; odpowiednio u 39% i 34% nie określono statusu mutacji BRAF i RAS. U dziewięćdziesięciu siedmiu procent pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u 3% stopień zaawansowania nowotworu M0 (miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny). Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linii leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, PFS i OS. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 37,3 miesiąca (zakres: od 0,1 do 65,2). Wyniki oceny skuteczności podsumowano w Tabeli 44.

**Tabela 44: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-164**

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

* Na podstawie pacjentów z najlepszą obiektywną odpowiedzią na leczenie jako potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią
\# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera
\+ Oznacza brak choroby postępującej do czasu ostatniej oceny zmian chorobowych
NU = nie uzyskano

Obiektywne odpowiedzi obserwowano niezależnie od statusu mutacji BRAF lub RAS.

*Nowotwory inne niż rak jelita grubego*
*Badanie KEYNOTE-158: badanie prowadzone metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem endometrium, żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych z MSI-H lub dMMR, którzy otrzymali wcześniej leczenie*
Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniono u 377 pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami guzami litymi z MSI-H lub dMMR innymi niż CRC, włączonych do wieloośrodkowego, nierandomizowanego badania fazy II prowadzonego metodą otwartej próby (KEYNOTE-158), w tym pacjentów z rakiem endometrium, żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych. Status MSI lub MMR w tkance nowotworowej określano prospektywnie za pomocą odpowiednio metody PCR lub testu IHC.

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

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

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 67 pacjentów z rakiem żołądka należały: mediana wieku 68 lat (zakres: od 41 do 89 lat), 61% osób w wieku 65 lat lub starszych; 64% mężczyzn; 61% osób rasy białej, 25% osób rasy żółtej; oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (43%) i 1 (57%). U wszystkich pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1. Czterdzieści pięć procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linie leczenia.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 33 pacjentów z rakiem jelita cienkiego należały: mediana wieku 60 lat (zakres: od 21 do 78 lat); 39% osób w wieku 65 lat lub starszych; 58% mężczyzn; 85% osób rasy białej, 9% osób rasy żółtej; oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (52%) i 1 (48%). U dziewięćdziesięciu siedmiu procent pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u 3% stopień zaawansowania nowotworu M0. Trzydzieści trzy procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linie leczenia. U wszystkich pacjentów typem histologicznym nowotworu był gruczolakorak.

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, PFS i OS. Mediana czasu trwania obserwacji w miesiącach wynosiła 53,5 (zakres: od 1,5 do 99,4) dla raka endometrium, 12,9 (zakres: od 1,0 do 102,6) dla raka żołądka, 39,4 (zakres: od 4,2 do 103,0) dla raka jelita cienkiego i 19,4 (zakres: od 1,1 do 97,1) dla raka dróg żółciowych. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 45.

**Tabela 45: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-158**

| **Punkt końcowy** | **Endometrium n=83** | **Żołądek¶ n=65** | **Jelito cienkie¶ n=32** | **Drogi żółciowe n=22** |
|---|---|---|---|---|
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*** | | | | |
| ORR % (95% CI) | 52% (40,6; 62,9) | 40% (28,0; 52,9) | 63% (43,7; 78,9) | 45% (24,4; 67,8) |
| Odpowiedź całkowita | 18% | 18% | 19% | 14% |
| Odpowiedź częściowa | 34% | 22% | 44% | 32% |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie*** | | | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | NU (2,9; 91,9+) | NU (1,9+; 96,1+) | NU (3,7+; 91,4+) | NU (6,2; 92,1+) |
| Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy# | 86% | 88% | 87% | 90% |
| Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 60 miesięcy# | 64% | 72% | 72% | 50% |

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

\# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

\+ Oznacza brak choroby postępującej do czasu ostatniej oceny zmian chorobowych

NU = nie uzyskano

¶ Populacja objęta analizą skuteczności składa się z uczestników w populacji Wszyscy Uczestnicy jako Leczeni (ang. APaT, All Participants as Treated), którzy zostali włączeni do badania co najmniej 26 tygodni przed datą graniczną

*Rak przełyku*

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

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oceniono w badaniu KEYNOTE-590, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub rakiem GEJ (typu I wg klasyfikacji Siewerta). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego lub pacjenci z potwierdzonym HER-2 dodatnim

gruczolakorakiem GEJ. Randomizację stratyfikowano na podstawie typu histologicznego nowotworu (rak płaskonabłonkowy w porównaniu do gruczolakoraka), regionu geograficznego (Azja w porównaniu do regionów poza Azją) oraz stanu sprawności w skali ECOG (0 oraz 1).

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

- pembrolizumab w dawce 200 mg w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m$^2$ dożylnie w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli oraz 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ dożylnie na dobę od 1. do 5. dnia każdego trzytygodniowego cyklu lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi podawania 5-FU;
- placebo w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m$^2$ dożylnie w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli oraz 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ dożylnie na dobę od 1. do 5. dnia każdego trzytygodniowego cyklu lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi podawania 5-FU.

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 w przypadku nowotworów płaskonabłonkowych, CPS ≥ 10 oraz u wszystkich pacjentów. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS i PFS dla wszystkich wcześniej zaplanowanych badanych populacji. U wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grupy leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wartość HR dla OS wynosiła 0,73 (95% CI; 0,62-0,86), a wartość HR dla PFS wynosiła 0,65 (95% CI; 0,55-0,76) w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię. Drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, jak oceniono przez badacza. W Tabeli 46 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności z wcześniej zaplanowanej analizy dla pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 10 w tkance nowotworowej przeprowadzonej podczas badania KEYNOTE-590 z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 13,5 miesiąca (zakres: 0,5 do 32,7 miesiąca). Na Rycinach 44 i 45 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS.

**Tabela 46: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)**

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

* Pochodne cisplatyny i 5-FU

† Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

‡ Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

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

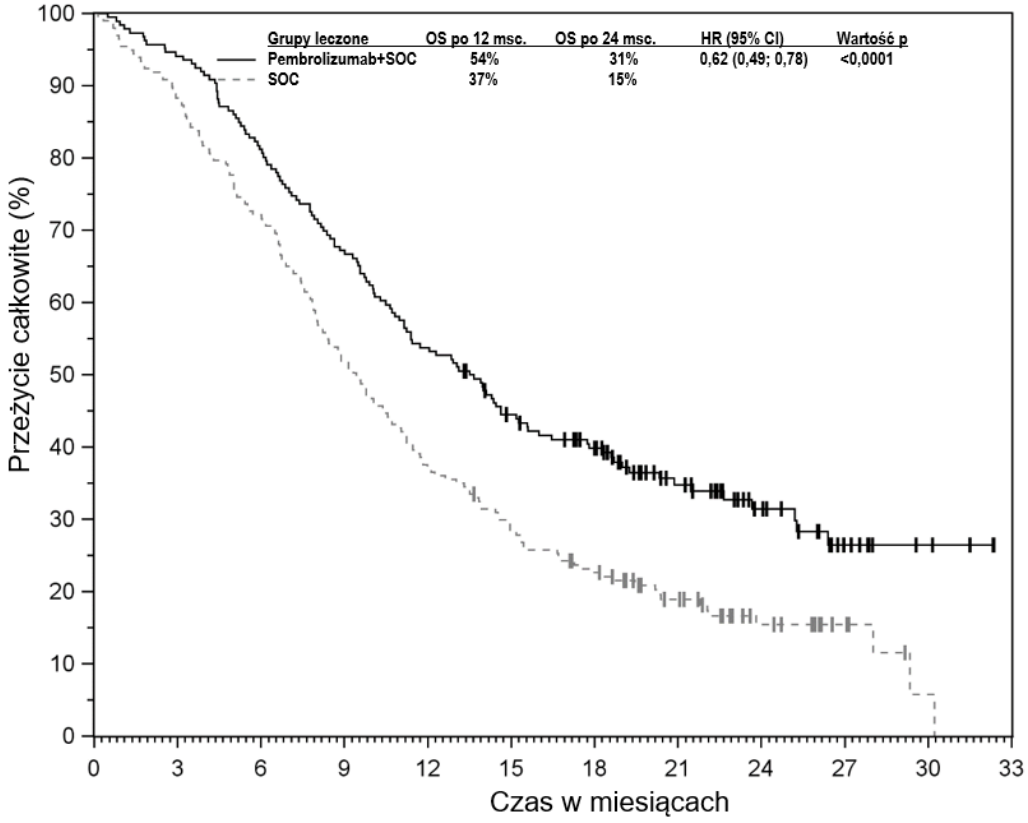
¶ Oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

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

Þ Najlepszy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

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

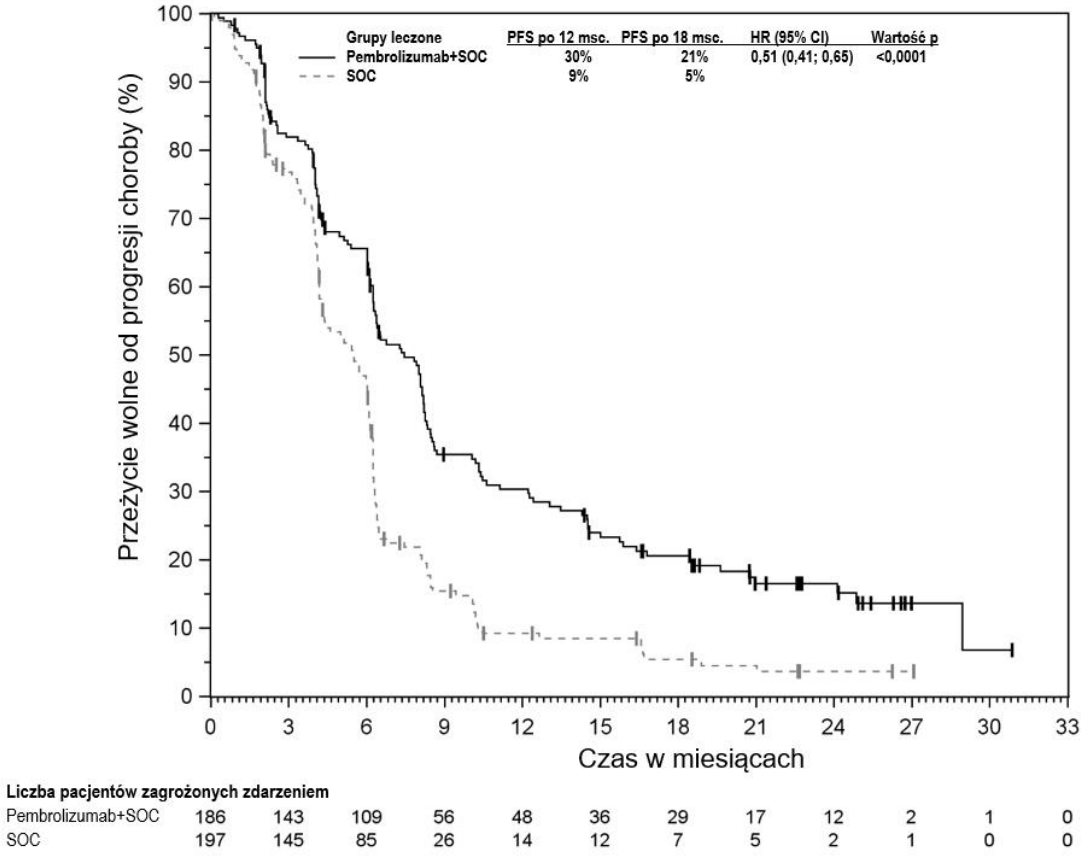
**Rycina 44: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

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

**Rycina 45: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)**



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

- cztery cykle leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo w 1. dniu cykli 1-4 schematu leczenia w skojarzeniu z:
  - karboplatyną
    - w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie w 1. dniu cykli 1-4 schematu leczenia
      **lub** w dawce AUC 1,5 mg/ml/min co tydzień w 1., 8. i 15. dniu cykli 1-4 schematu leczenia **oraz**
  - paklitakselem w dawce 80 mg/m$^2$ pc. co tydzień w 1., 8. i 15. dniu cykli 1-4 schematu leczenia
- następnie cztery dodatkowe cykle leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo w 1. dniu cykli 5-8 schematu leczenia w skojarzeniu z:
  - doksorubicyną w dawce 60 mg/m$^2$ pc. **lub** epirubicyną w dawce 90 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie w 1. dniu cykli 5-8 schematu leczenia **oraz**
  - cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie w 1. dniu cykli 5-8 schematu leczenia
- po leczeniu chirurgicznym podawano 9 cykli leczenia adjuwantowego pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo.

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

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

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były wskaźnik pCR oraz EFS. pCR zdefiniowano jako brak raka inwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych (ypT0/Tis ypN0) i był oceniony przez lokalnego patomorfologa w warunkach zaślepienia w czasie radykalnego leczenia chirurgicznego. EFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do czasu wystąpienia po raz pierwszy

któregokolwiek z następujących zdarzeń: progresja choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, lokalny lub odległy nawrót, drugi pierwotny nowotwór złośliwy lub zgon z jakiejkolwiek przyczyny. Drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS.

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie różnicy wskaźnika pCR w zaplanowanej pierwszorzędowej analizie (n=602); wskaźniki pCR wyniosły 64,8% (95% CI: 59,9%; 69,5%) w grupie otrzymującej pembrolizumab i 51,2% (95% CI: 44,1%; 58,3%) w grupie otrzymującej placebo, z różnicą między grupami leczonymi 13,6% (95% CI: 5,4%; 21,8%; wartość p 0,00055). W badaniu wykazano także statystycznie istotną poprawę EFS w zaplanowanej analizie etapowej (mediana czasu trwania obserwacji dla wszystkich pacjentek wynosiła 37,8 miesiąca (zakres: 2,7-48,0 miesięcy), HR=0,63 (95% CI: 0,48; 0,82; wartość p 0,00031)). W przypadku mediany czasu trwania obserwacji dla wszystkich pacjentek wynoszącej 73,1 miesiąca (zakres: 2,7-83,9 miesiąca), badanie wykazało także statystycznie istotną poprawę w zakresie OS.

Wyniki zgłoszone z zaplanowanej analizy końcowej pCR (n=1002) i główne kryteria oceny skuteczności z zaplanowanej analizy etapowej EFS i OS z medianą czasu trwania obserwacji dla wszystkich pacjentek wynoszącą 73,1 miesiąca (zakres: 2,7-83,9 miesiąca), przedstawiono w Tabeli 47. Na Rycinach 46 i 47 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS.

**Tabela 47: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-522**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab z Chemioterapią/Pembrolizumab | Placebo z Chemioterapią/Placebo |
|---|---|---|
| **pCR (ypT0/Tis ypN0)*** | **n=669** | **n=333** |
| Liczba pacjentek z pCR | 428 | 182 |
| Wskaźnik pCR (%) (95% CI) | 64,0 (60,2; 67,6) | 54,7 (49,1; 60,1) |
| Szacowana wartość różnic (%) między grupami leczonymi (95% CI)† | 9,2 (2,8; 15,6) | |
| Wartość p‡ | 0,00221 | |
| **EFS** | **n=784** | **n=390** |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 159 (20,3%) | 114 (29,2%) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI)¶ | 0,65 (0,51; 0,83) | |
| **OSÞ** | **n=784** | **n=390** |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 115 (14,7%) | 85 (21,8%) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI)¶ | 0,66 (0,50; 0,87) | |
| Wartość p# | 0,00150 | |

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

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

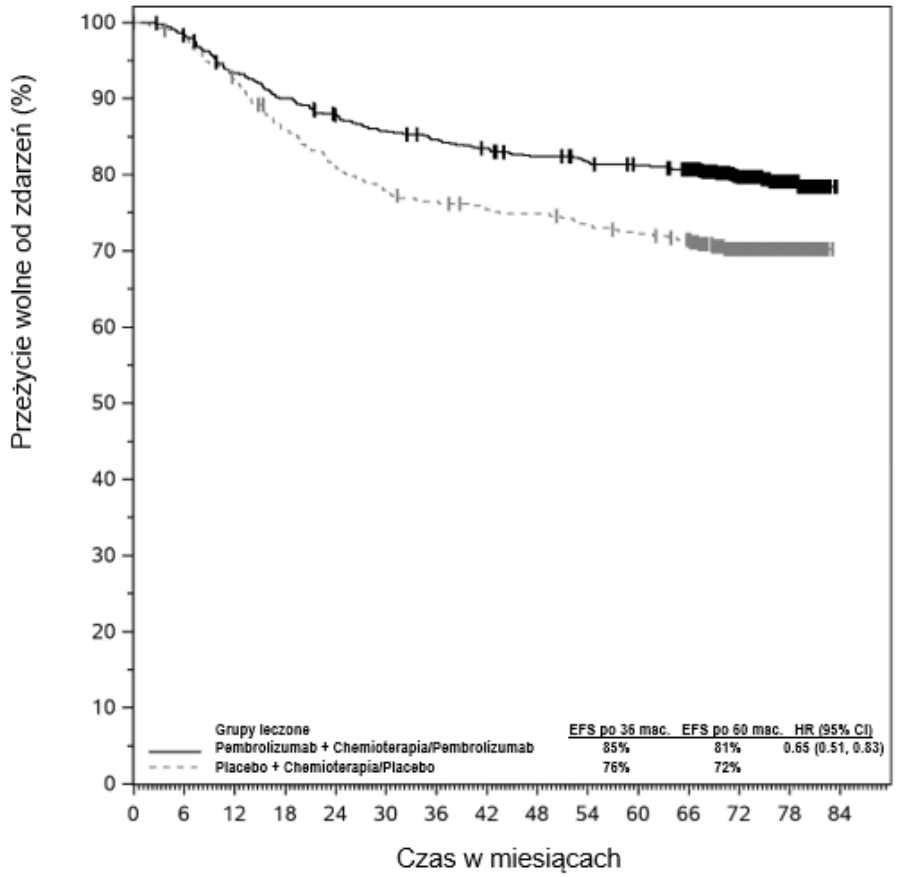
‡ Wartość p w teście jednostronnym dla badania. H0: różnica w % = 0 w porównaniu do H1: różnica w % > 0

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

Þ Na podstawie zaplanowanej analizy etapowej OS (w porównaniu do poziomu istotności 0,00503)

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

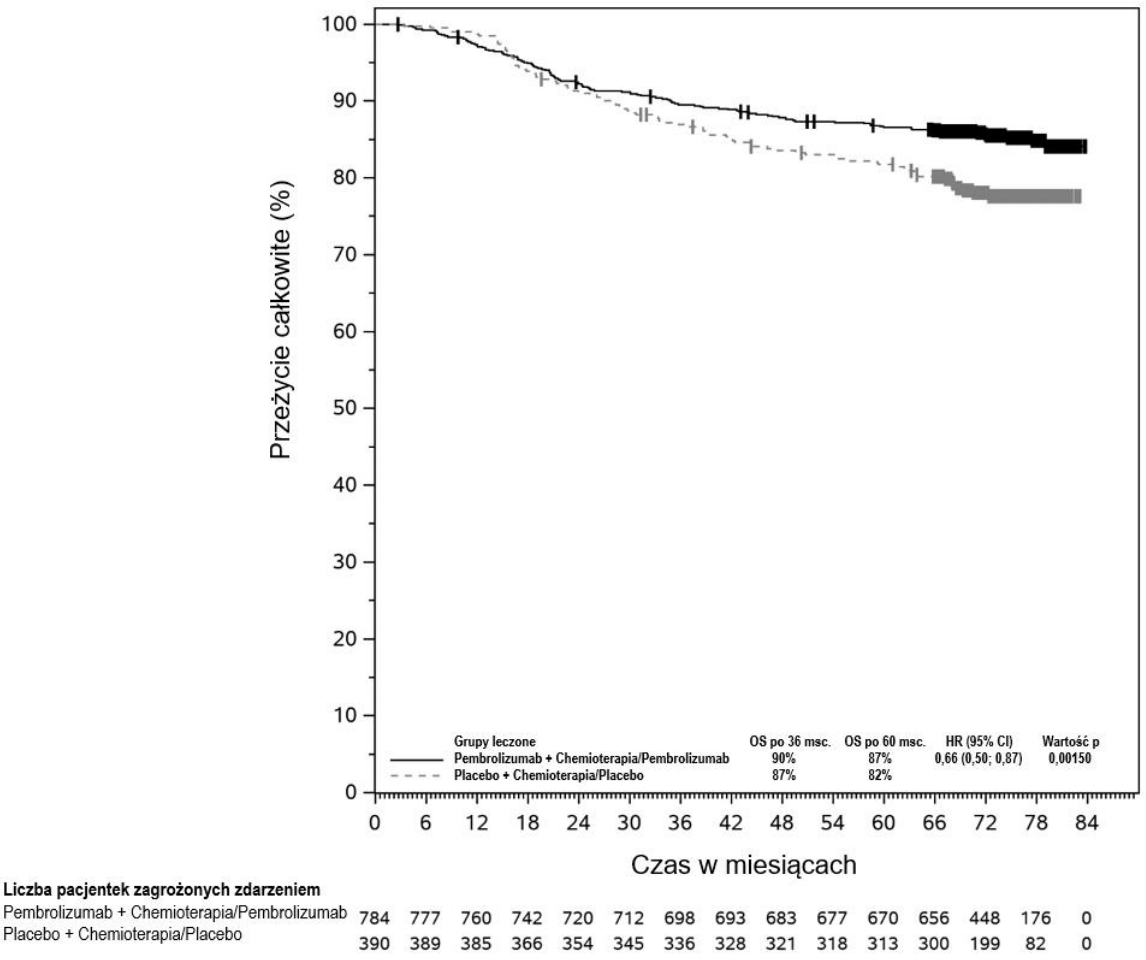
**Rycina 46: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-522 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

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

**Rycina 47: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-522 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




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

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

- pembrolizumab w dawce 200 mg w 1. dniu co 3 tygodnie w skojarzeniu z nab-paklitakselem w dawce 100 mg/m$^2$ pc. w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub paklitakselem w dawce 90 mg/m$^2$ pc. w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. i karboplatyną w dawce AUC 2 mg/ml/min w 1. i 8. dniu co 21 dni;
- placebo w 1. dniu co 3 tygodnie w skojarzeniu z nab-paklitakselem w dawce 100 mg/m$^2$ pc. w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub paklitakselem w dawce 90 mg/m$^2$ pc.

w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. i karboplatyną w dawce AUC 2 mg/ml/min w 1. i 8. dniu co 21 dni.

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

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

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniony na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS w zaplanowanej analizie etapowej (wartość HR 0,65; 95% CI; 0,49; 0,86; wartość p 0,0012) oraz wartości OS na podstawie analizy końcowej u pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 10 w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią. W Tabeli 48 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 48 i 49 krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS na podstawie analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 20,2 miesiąca (zakres: od 0,3 do 53,1 miesiąca) dla pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 10 w tkance nowotworowej.

**Tabela 48: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-355 u pacjentek z CPS ≥ 10**

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

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

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

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

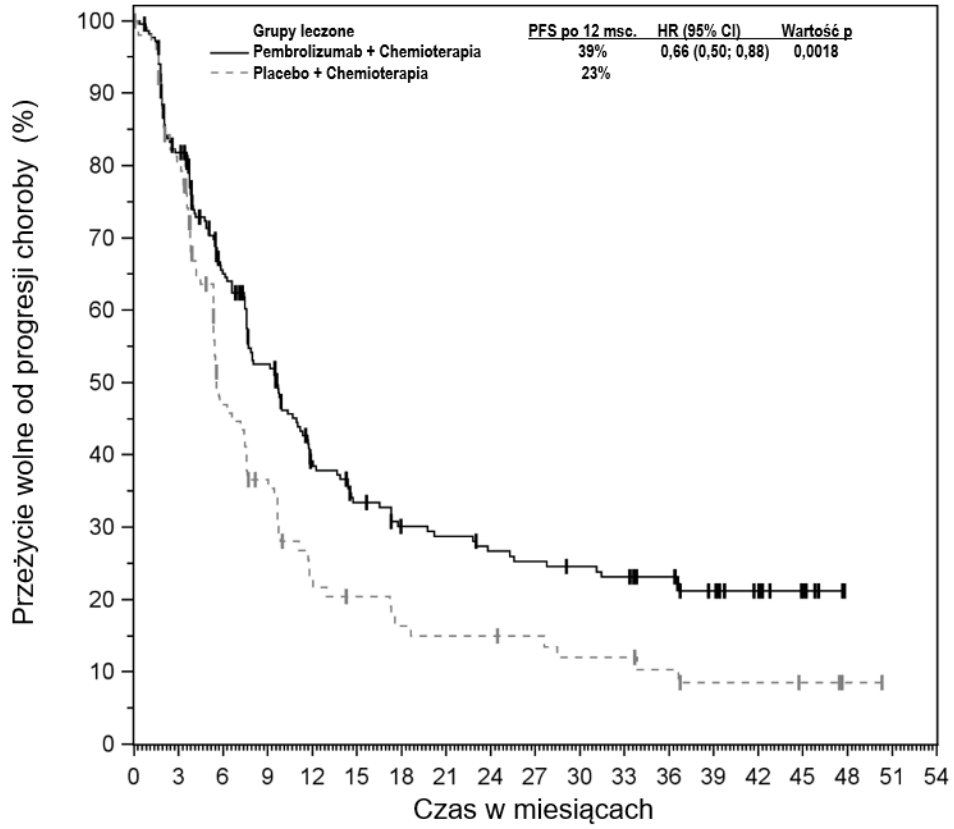
§ Nominalna wartość p na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją według rodzaju chemioterapii w trakcie badania (taksan w porównaniu do gemcytabiny i karboplatyny) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem chemioterapii tej samej klasy w leczeniu neoadjuwantowym (tak lub nie).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

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

\# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych

\+ Oznacza brak choroby postępującej do czasu ostatniej oceny zmian chorobowych

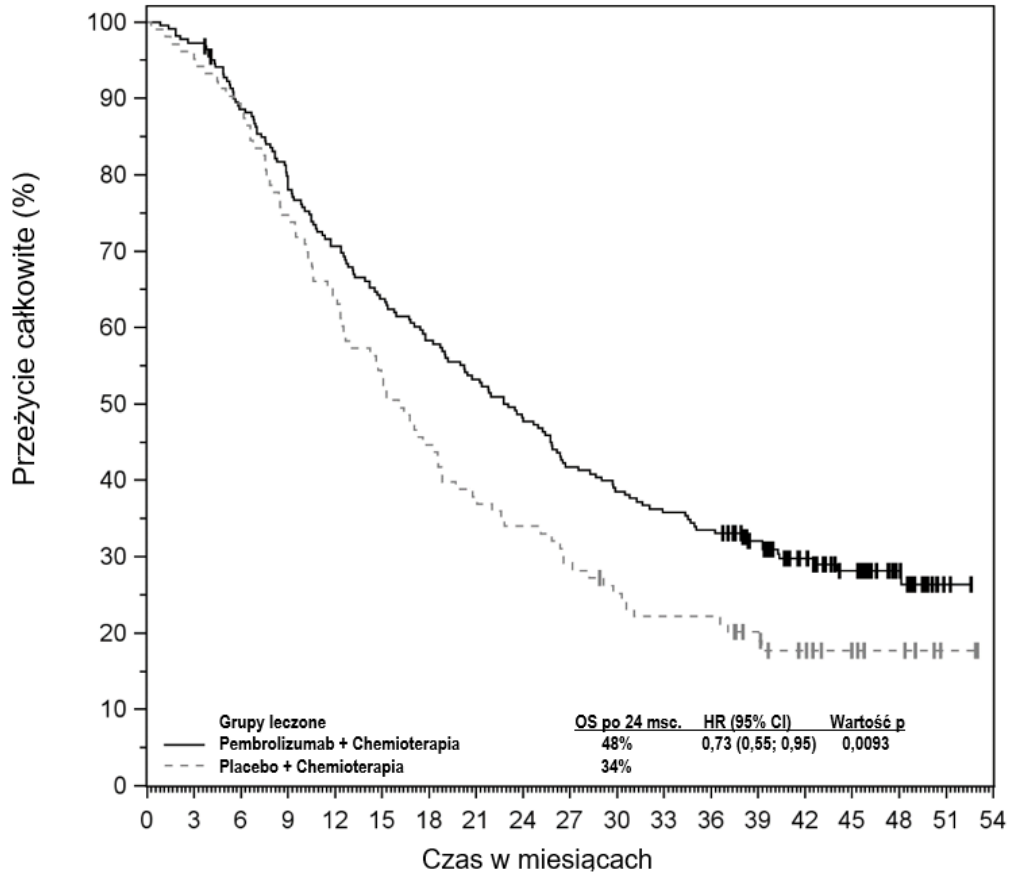
**Rycina 48: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-355 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)**




**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

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

**Rycina 49: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-355 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)**




*Rak endometrium*

*Badanie KEYNOTE-868 (NRG-GY018): badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego w leczeniu pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym EC*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną oceniono w badaniu KEYNOTE-868 (NRG-GY018), randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w którym wzięło udział 810 pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, w tym ze statusem dMMR w tkance nowotworowej oraz ze statusem pMMR (ang. pMMR, mismatch repair proficient) w tkance nowotworowej. Pacjentki nie otrzymywały wcześniej leczenia układowego lub otrzymywały wcześniej chemioterapię w ramach leczenia adjuwantowego. Do badania kwalifikowały się pacjentki, które otrzymywały wcześniej chemioterapię adjuwantową, jeśli okres bez chemioterapii wynosił co najmniej 12 miesięcy. Do badania nie kwalifikowały się pacjentki z mięsakiem endometrium, w tym mięsakorakiem, lub pacjentki z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie statusu MMR, wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG (0 lub 1 w porównaniu z 2) i wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej. Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie, paklitaksel w dawce 175 mg/m$^2$ pc. i karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min przez 6 cykli, a następnie pembrolizumab w dawce 400 mg co 6 tygodni przez maksymalnie 14 cykli;
- placebo co 3 tygodnie, paklitaksel w dawce 175 mg/m$^2$ pc. i karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min przez 6 cykli, a następnie placebo co 6 tygodni przez maksymalnie 14 cykli.

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej w 1. dniu każdego

cyklu leczenia. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 20 cykli (do około 24 miesięcy). Pacjentki z mierzalną chorobą, u których po zakończeniu 6. cyklu stwierdzono chorobę stabilną lub odpowiedź częściową na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, mogły kontynuować przyjmowanie paklitakselu i karboplatyny z pembrolizumabem lub placebo przez maksymalnie 10 cykli, na podstawie oceny badacza. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano co 9 tygodni w pierwszych 9 miesiącach, a następnie co 12 tygodni.

Wśród 810 pacjentek losowo przydzielonych do badania, 222 (27%) stanowiły pacjentki ze statusem dMMR w tkance nowotworowej, i 588 (73%) pacjentek ze statusem pMMR w tkance nowotworowej.

Do wyjściowych cech charakterystycznych populacji ze statusem dMMR należały: mediana wieku 66 lat (zakres: od 37 do 86 lat); 55% osób w wieku 65 lat lub starszych; 79% osób rasy białej; 9% osób rasy czarnej i 3% osób rasy żółtej; 5% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (64%), wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 1 (33%) i wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 2 (3%); 61% pacjentek z rakiem nawrotowym i 39% pacjentek z rakiem pierwotnym lub przetrwałym; 5% pacjentek u których zastosowano wcześniej chemioterapię adjuwantową, i 43% pacjentek u których zastosowano wcześniej radioterapię. Typy histologiczne to: rak endometrioidalny (24% stopnia 1., 43% stopnia 2. i 14% stopnia 3.), gruczolakorak bez ustalonego podtypu (ang. NOS, Not Otherwise Specified) (11%) oraz inne (8%, w tym odróżnicowany/niezróżnicowany, surowiczy i mieszany nabłonkowy).

Do wyjściowych cech charakterystycznych populacji ze statusem pMMR należały: mediana wieku 66 lat (zakres: od 29 do 94 lat); 54% osób w wieku 65 lat lub starszych; 72% osób rasy białej; 16% osób rasy czarnej i 5% osób rasy żółtej; 6% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (67%), wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 1 (30%) i wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 2 (3%); 56% pacjentek z rakiem nawrotowym i 44% pacjentek z rakiem pierwotnym lub przetrwałym, 26% pacjentek, u których zastosowano wcześniej chemioterapię adjuwantową i 41% pajcentek, u których zastosowano wcześniej radioterapię. Typy histologiczne to: rak endometrioidalny (17% stopnia 1., 19% stopnia 2. i 16% stopnia 3.), surowiczy (26%), gruczolakorak bez ustalonego podtypu (ang. NOS, Not Otherwise Specified) (10%), rak jasnokomórkowy (7%) oraz inne (5%, w tym mieszany nabłonkowy oraz odróżnicowany/niezróżnicowany).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 w populacji ze statusem dMMR i w populacji ze statusem pMMR. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały OS, ORR i czas trwania odpowiedzi w populacji ze statusem dMMR i w populacji ze statusem pMMR. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę dla PFS u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią w obu populacjach ze statusem dMMR i ze statusem pMMR. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 13,6 miesiąca (zakres: od 0,6 do 39,4 miesiąca) i 8,7 miesiąca (zakres: od 0,1 do 37,2 miesiąca) odpowiednio w populacji ze statusem dMMR i populacji ze statusem pMMR. Końcowy punkt OS nie został formalnie oceniony w ramach kontroli wielokrotnej. Wyniki OS nie były w pełni dojrzałe Wyniki oceny skuteczności z uwzględnieniem statusu MMR podsumowano w Tabeli 49. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS według statusu MMR przedstawiono odpowiednio na Rycinach 50 i 51.

**Tabela 49: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-868 (NRG-GY018)**

| Punkt końcowy | Populacja dMMR | | Populacja pMMR | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pembrolizumab z chemioterapią* n=110** | **Placebo z chemioterapią* n=112** | **Pembrolizumab z chemioterapią* n=294** | **Placebo z chemioterapią* n=294** |
| **PFS** | | | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 29 (26%) | 60 (54%) | 95 (32%) | 138 (47%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (30,7; NU) | 8,3 (6,5; 12,3) | 13,1 (10,6; 19,5) | 8,7 (8,4; 11,0) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,34 (0,22; 0,53) | | 0,57 (0,44; 0,74) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **OS** | | | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 10 (9%) | 17 (15%) | 45 (15%) | 54 (18%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (NU; NU) | 28,0 (21,4; NU) | 27,4 (19,5; NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,55 (0,25; 1,19) | | 0,79 (0,53; 1,17) | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | | | |
| Liczba pacjentek z mierzalną chorobą na początku badania | n=95 | n=95 | n=220 | n=235 |
| ORR¶ % (95% CI) | 78% (68; 86) | 69% (59; 79) | 61% (55; 68) | 51% (45; 58) |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | NU (0,0+; 33,0+) | 4,4 (0,0+; 32,8+) | 7,1 (0,0+; 32,8+) | 6,4 (0,0+; 20,1+) |

* Chemioterapia (paklitaksel i karboplatyna)

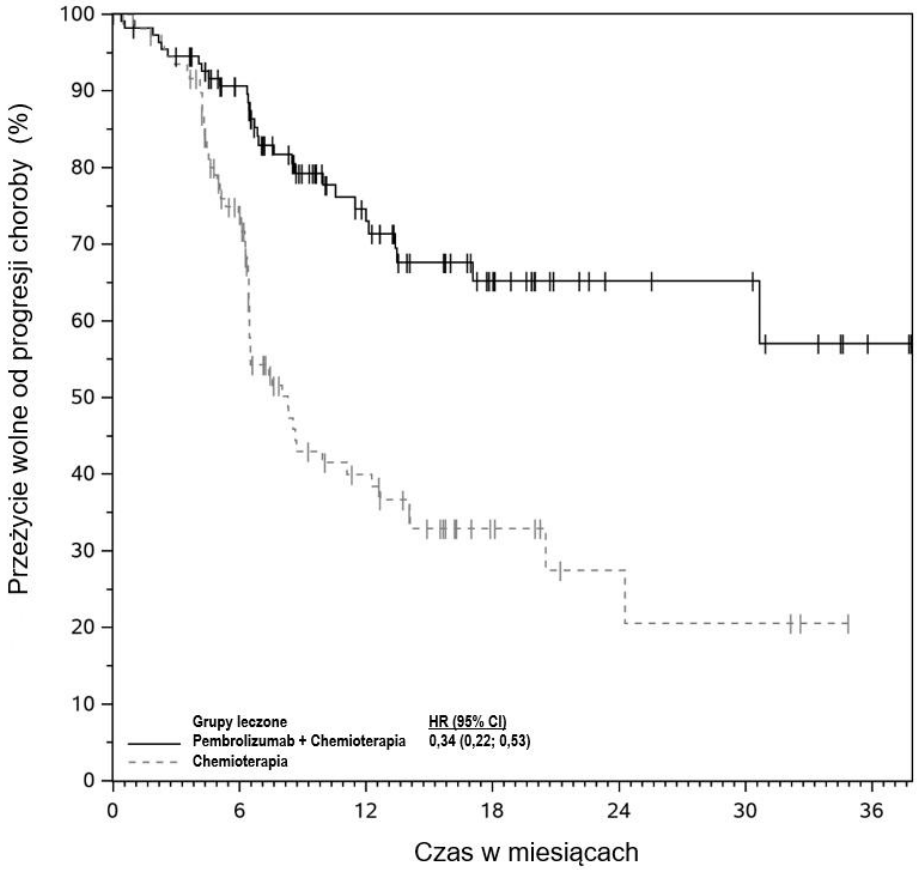
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank) (w porównaniu do wartości granicznej alfa wynoszącej 0,00207 dla dMMR i 0,00116 dla pMMR)

¶ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

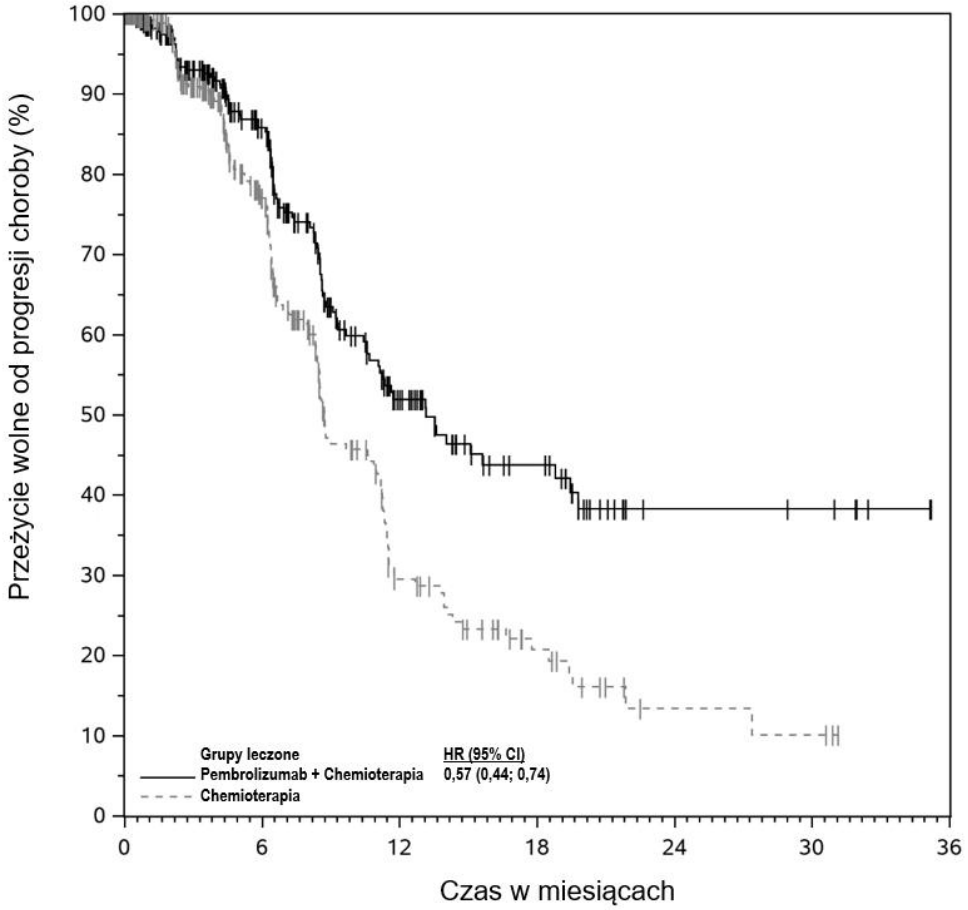
NU = nie uzyskano

**Rycina 50: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu KEYNOTE-868 (NRG-GY018) w populacji dMMR**




| Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia | 110 | 85 | 45 | 24 | 10 | 9 | 2 |
| Chemioterapia | 112 | 69 | 25 | 9 | 4 | 3 | 0 |

**Rycina 51: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu KEYNOTE-868 (NRG-GY018) w populacji pMMR**




| Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia | 294 | 162 | 57 | 29 | 7 | 6 | 0 |
| Chemioterapia | 294 | 144 | 36 | 15 | 4 | 3 | 0 |

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

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

- pembrolizumab podawany dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z lenwatynibem podawanym doustnie w dawce 20 mg raz na dobę;

- zgodnie z wyborem badacza: doksorubicyna podawana w dawce 60 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie lub paklitaksel podawany w dawce 80 mg/m$^2$ pc. co tydzień przez 3 tygodnie z 1-tygodniową przerwą w leczeniu.

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i PFS (oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały ORR oceniony na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 11,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 26,9 miesiąca), badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS. Zaplanowana analiza końcowa OS z około 16 miesiącami dodatkowego czasu trwania obserwacji z analizy etapowej (ogólna mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 14,7 miesiąca [zakres: od 0,3 do 43,0 miesięcy]) została przeprowadzona bez uwzględnienia porównań wielokrotnych. Wyniki oceny skuteczności w podgrupach MMR były zgodne z ogólnymi wynikami badania. PFS, ORR oraz wyniki dotyczące czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w analizie etapowej i wyniki OS w analizie końcowej podsumowano w Tabeli 50. Krzywe Kaplana-Meiera dla analizy końcowej OS i analizy etapowej PFS przedstawiono odpowiednio na Rycinach 52 i 53.

**Tabela 50: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-775**

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

* Doksorubicyna lub paklitaksel

† Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa

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

ß W zaplanowanej analizie etapowej

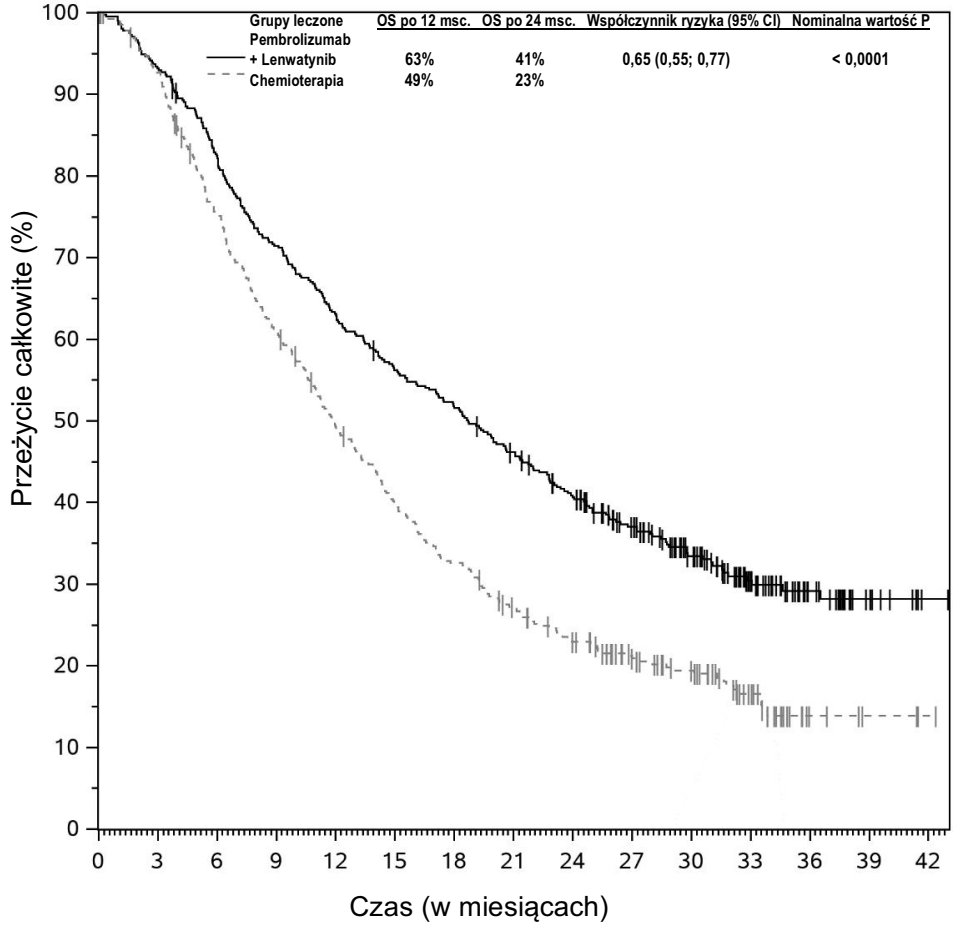
‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

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

¶ Na podstawie metody Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją według statusu MMR, stanu sprawności w skali ECOG, regionu geograficznego oraz statusu napromieniania narządów miednicy w wywiadzie

# Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

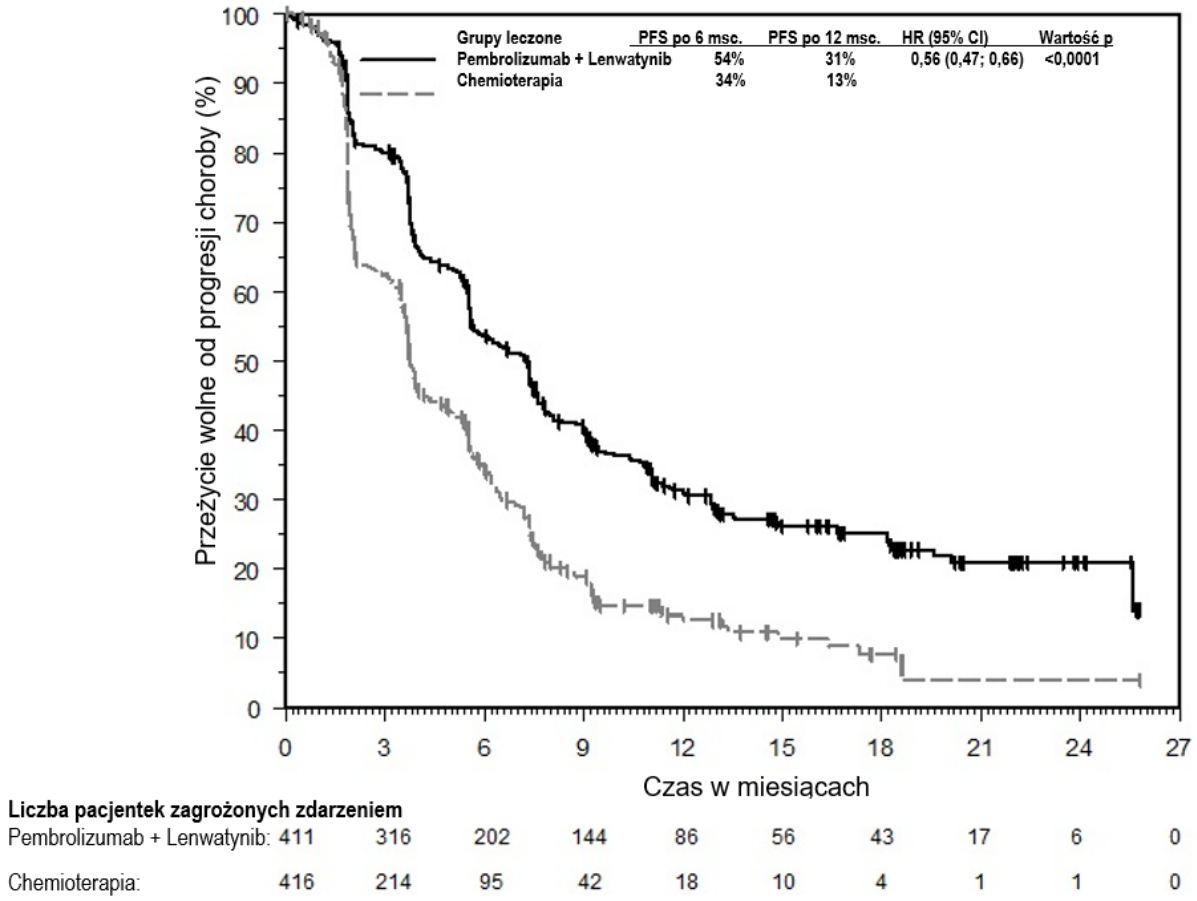
**Rycina 52: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-775 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

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

**Rycina 53: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-775 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




*Rak szyjki macicy*

*Badanie KEYNOTE-A18: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z chemioradioterapią u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy*

Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i radioterapią wiązką zewnętrzną (ang. EBRT, external beam radiation therapy), z następczą brachyterapią (ang. BT, brachytherapy) oceniano w badaniu KEYNOTE-A18, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, do którego włączono 1060 pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy niepoddanych wcześniej radykalnemu leczeniu chirurgicznemu, radioterapii ani leczeniu układowemu w celu leczenia raka szyjki macicy. W badaniu wzięło udział 601 pacjentek, które według klasyfikacji FIGO (Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa, ang. International Federation of Gynaecology and Obstetrics) 2014 miały raka w stopniu zaawansowania III - IVA (zajęcie dolnej części pochwy przez guz z naciekami lub bez nacieków na ścianę miednicy lub powoduje wodonercze/unieczynnia nerkę lub rozprzestrzenia się na sąsiednie narządy miednicy) z przerzutami do węzłów chłonnych lub bez przerzutów oraz 459 pacjentek w stopniu zaawansowania IB2 - IIB według FIGO 2014 (zmiany nowotworowe > 4 cm lub widoczne klinicznie zmiany, które rozprzestrzeniły się poza macicę, ale nie objęły ściany miednicy ani dolnej jednej trzeciej pochwy) z przerzutami do węzłów chłonnych. Do badania nie kwalifikowały się pacjentki z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano według planowanego typu EBRT (radioterapia z modulacją natężenia wiązki promieniowania [ang. IMRT, intensity-modulated radiation therapy] lub objętościowa modulowana terapia łukowa [ang. VMAT, volumetric modulated arc therapy] w porównaniu z inną niż IMRT i VMAT), stopnia zaawansowania raka szyjki macicy w momencie badań przesiewowych (stopień IB2 - IIB w porównaniu ze stopniem III - IVA według FIGO 2014)

i planowanej całkowitej dawki radioterapii ([dawka EBRT + BT] wynoszącej < 70 Gy w porównaniu z ≥70 Gy zgodnie z dawką równoważną [ang. EQD2, equivalent dose in 2 Gy fractions]). Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg podawany dożylnie co 3 tygodnie (5 cykli) jednocześnie z cisplatyną w dawce 40 mg/m$^2$ pc. podawaną dożylnie co tydzień (5 cykli, opcjonalna szósta infuzja mogła być wykonana zgodnie z lokalną praktyką) i radioterapią (EBRT, a następnie BT), a następnie pembrolizumab w dawce 400 mg podawany dożylnie co 6 tygodni (15 cykli);
- placebo podawane dożylnie co 3 tygodnie (5 cykli) jednocześnie z cisplatyną w dawce 40 mg/m$^2$ pc. podawaną dożylnie co tydzień (5 cykli, opcjonalna szósta infuzja mogła być wykonana zgodnie z lokalną praktyką) i radioterapią (EBRT, a następnie BT), a następnie placebo podawane dożylnie co 6 tygodni (15 cykli).

Leczenie prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 12 tygodni przez pierwsze dwa lata, co 24 tygodnie w roku 3., a następnie raz w roku.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 601 pacjentek z chorobą w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014 włączonych do badania KEYNOTE-A18 należały: mediana wieku 51 lat (zakres: od 22 do 87), 16% osób w wieku 65 lat lub starszych; 36% osób rasy białej, 1% osób rasy czarnej, 34% osób rasy żółtej, 38% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (68%) oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszacy 1 (32%); 93% osób z CPS ≥ 1; 71% miało zajęte węzły chłonne miednicy i (lub) zajęte węzły chłonne okołoaortalne, 29% bez zajętych węzłów chłonnych miednicy lub okołoaortalnych, u 86% przeprowadzono IMRT lub VMAT EBRT, 90% ≥ 70 Gy (EQD2). Osiemdziesiąt cztery procent pacjentek miało raka płaskonabłonkowego, a u 16% pacjentek występował typ histologiczny niepłaskonabłonkowy.

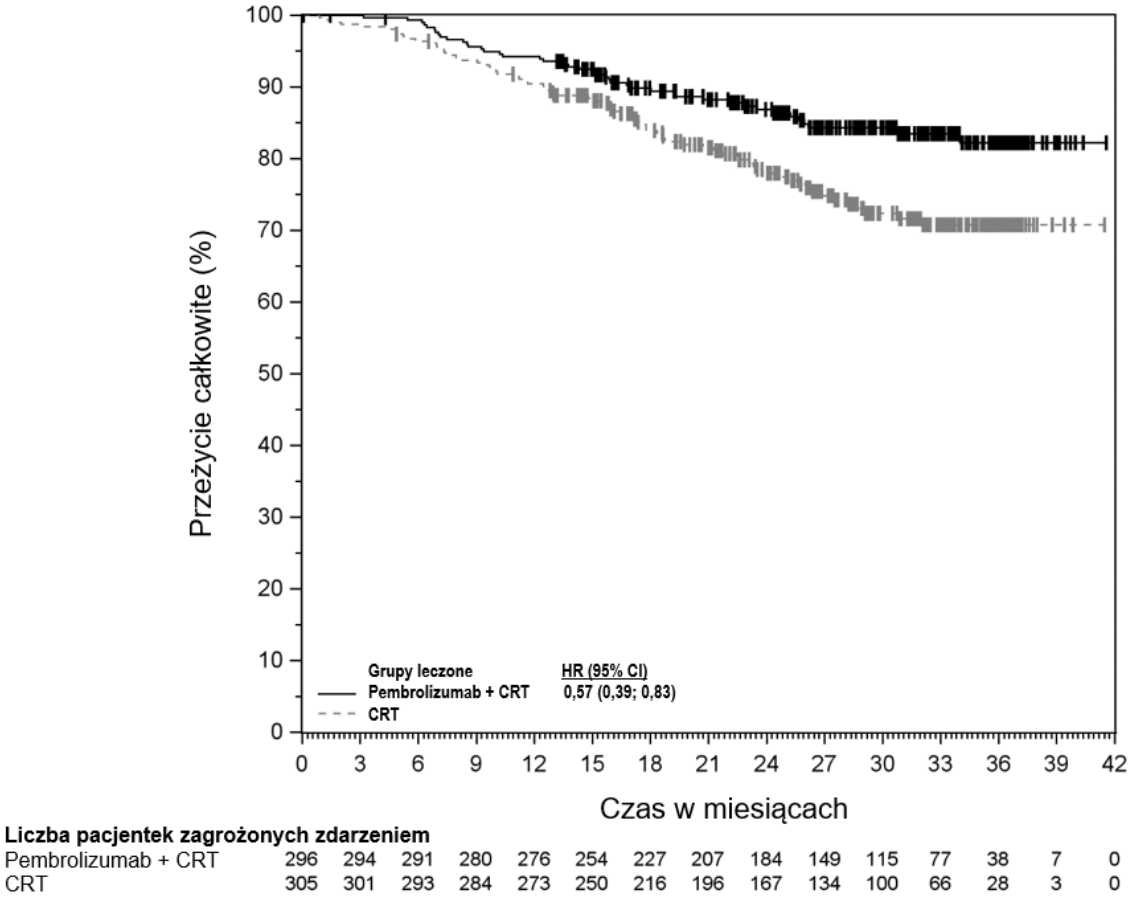
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były PFS (oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub potwierdzony histopatologicznie) i OS. W badaniu wykazano statystycznie istotne poprawy w zakresie PFS [0,70 (95% CI 0,55; 0,89; wartość p 0,0020)] od pierwszej zaplanowanej analizy etapowej oraz OS [0,67 (95% CI 0,50; 0,90; wartość p 0,0040)] od drugiej zaplanowanej analizy etapowej w całej populacji pacjentek przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab z CRT w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z CRT. W Tabeli 51 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności pochodzące z drugiej zaplanowanej analizy etapowej u pacjentek z chorobą w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014 z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 26,6 miesięca (zakres: od 0,9 do 41,7 miesięca). Krzywe Kaplana-Meiera u pacjentek z chorobą w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014 dla OS i PFS w oparciu o tę analizę przedstawiono odpowiednio na Rycinach 54 i 55.

**Tabela 51: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-A18 u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014**

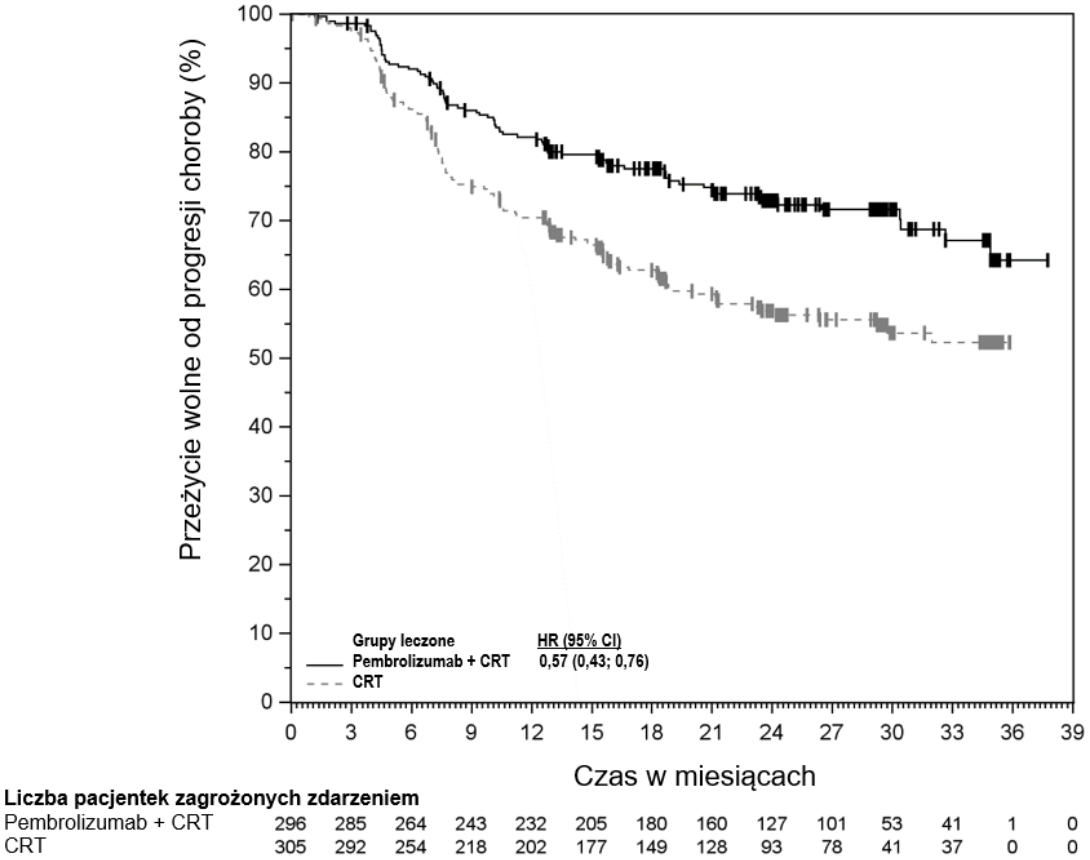
| Punkt końcowy | Pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie oraz 400 mg co 6 tygodni z CRT n=296 | Placebo z CRT n=305 |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 43 (15%) | 73 (24%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU, NU) | NU (NU, NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,57 (0,39; 0,83) | |
| **PFS według badacza** | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 79 (27%) | 125 (41%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU, NU) | NU (26,3; NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,57 (0,43; 0,76) | |

* Na podstawie niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
CRT = Chemioradioterapia
NU = nie uzyskano

**Rycina 54: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-A18 u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014**



**Rycina 55: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-A18 u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014**




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

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

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

Przed randomizacją badacz wybrał jeden z czterech poniższych schematów leczenia:

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

4. Paklitaksel w dawce 175 mg/m$^2$ pc. + karboplatyna AUC 5 mg/ml/min + bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc.

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

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

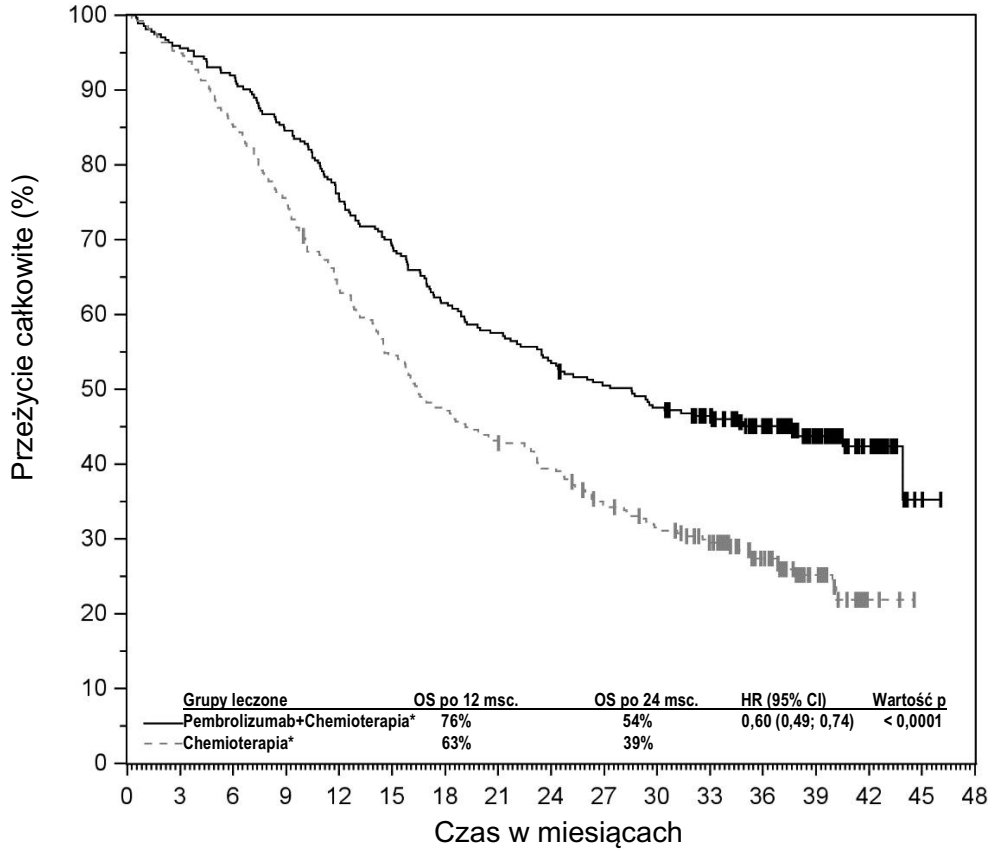
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i PFS oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były ORR oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie, oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W zaplanowanej analizie etapowej, badanie wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie OS (HR 0,64; 95% CI: 0,50; 0,81; wartość p = 0,0001) oraz PFS (HR 0,62; 95% CI: 0,50; 0,77; wartość p < 0,0001) u pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Badanie także wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie OS i PFS w całej populacji. W Tabeli 52 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej w badaniu KEYNOTE-826, które zebrano podczas analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 21,3 miesiąca. Na Rycinach 56 i 57 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej.

**Tabela 52: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-826 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

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

* Chemioterapia (paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatyną)
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
‡ Nominalna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)
¶ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa
# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

**Rycina 56: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-826 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

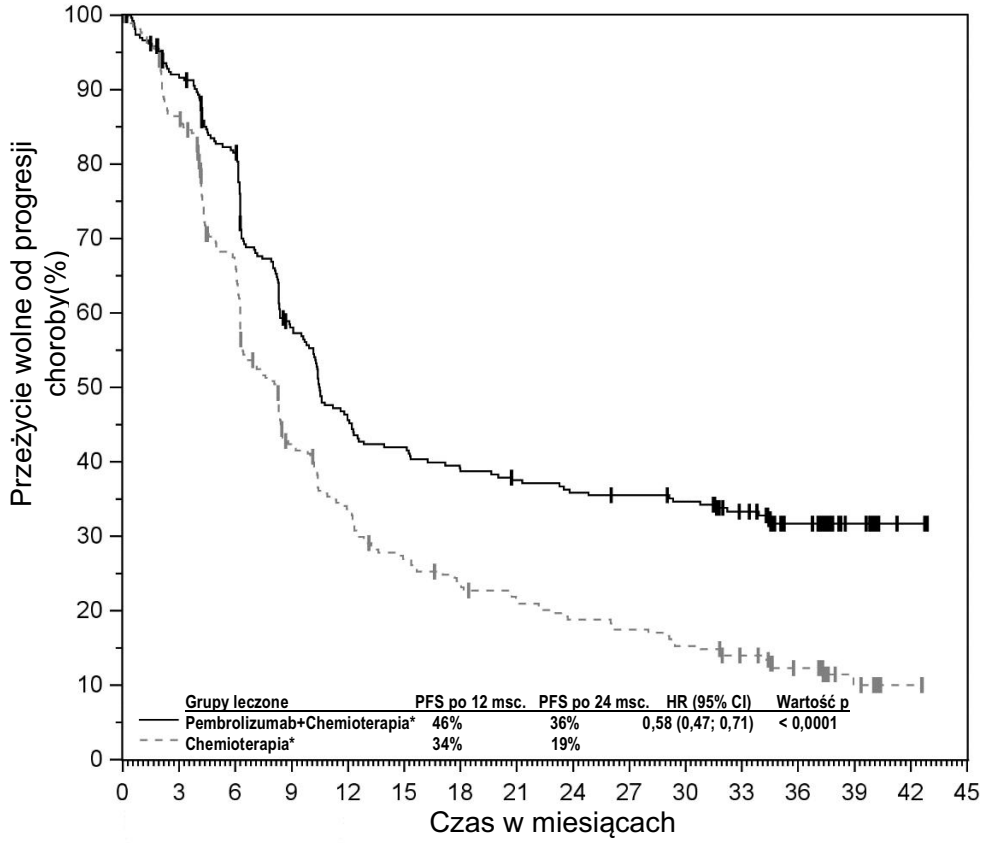



**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

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

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

**Rycina 57: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-826 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

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

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

*Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ)*
*Badanie KEYNOTE-811: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego*

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

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

- pembrolizumab w dawce 200 mg, trastuzumab w dawce 8 mg/kg mc. w pierwszej infuzji i 6 mg/kg mc. w kolejnych cyklach, a następnie zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m$^2$ pc. przez maksymalnie 6 cykli

i 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m$^2$ pc. przez maksymalnie 6-8 cykli i kapecytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX). Pembrolizumab podawano przed trastuzumabem i chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu;

- placebo, trastuzumab w dawce 8 mg/kg mc. w pierwszej infuzji i 6 mg/kg mc. w kolejnych cyklach, a następnie zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m$^2$ pc. przez maksymalnie 6 cykli i 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m$^2$ pc. przez maksymalnie 6-8 cykli i kapecytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX). Placebo podawano przed trastuzumabem i chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu.

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

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

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

W Tabeli 53 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności w drugiej analizie etapowej we wcześniej zaplanowanej podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej oraz na Rycinach 58 i 59 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS.

**Tabela 53: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-811 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

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

* Na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa bez stratyfikacji

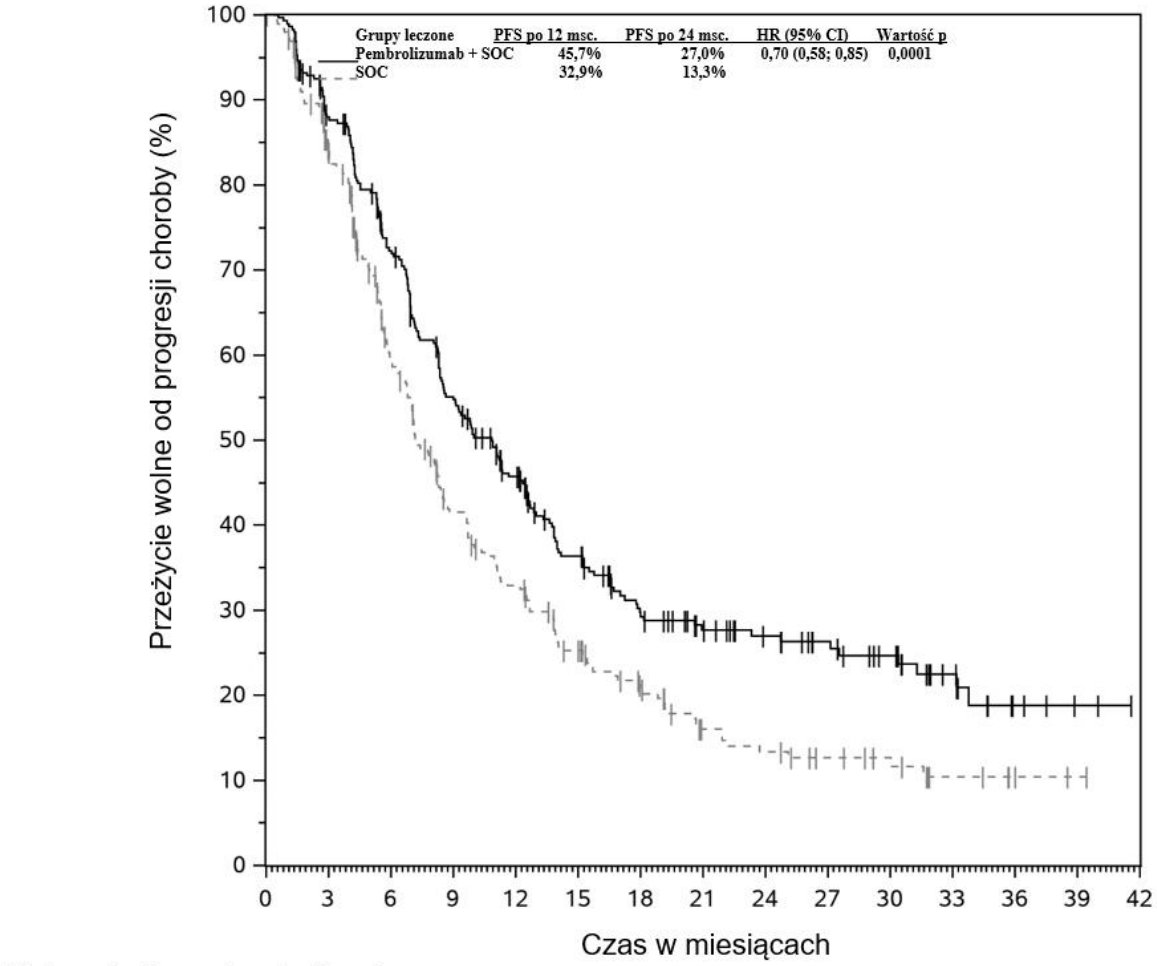
† Nominalna wartość p na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) bez stratyfikacji; formalny test nie został przeprowadzony u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)

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

# Nominalna wartość p na podstawie metody Miettinena i Nurminena bez stratyfikacji; formalny test nie został przeprowadzony u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

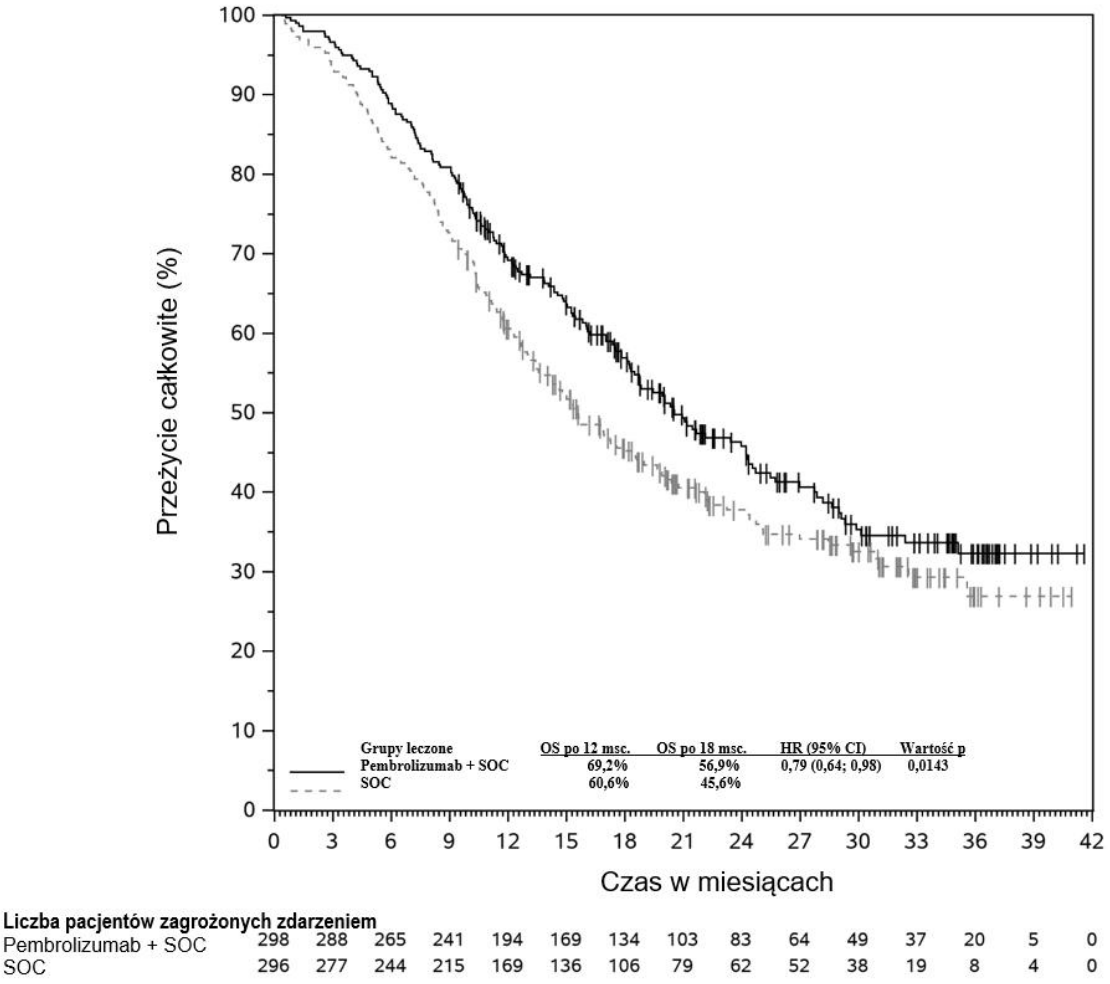
**Rycina 58: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-811 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

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

**Rycina 59: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-811 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




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

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

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

- pembrolizumab w dawce 200 mg, zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m$^2$ pc. i 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m$^2$ pc. i kapecytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX) przez maksymalnie 35 cykli. Czas trwania leczenia cisplatyną lub oksaliplatyną można było ograniczyć do 6 cykli, zgodnie z lokalnymi wytycznymi krajowymi. Pembrolizumab podawano przed chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu;
- placebo, zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m$^2$ pc. i 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m$^2$ pc. i kapecytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX) przez maksymalnie 35 cykli. Czas trwania leczenia cisplatyną lub oksaliplatyną można było ograniczyć do 6 cykli, zgodnie z lokalnymi wytycznymi krajowymi. Placebo podawano przed chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu.

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

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

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

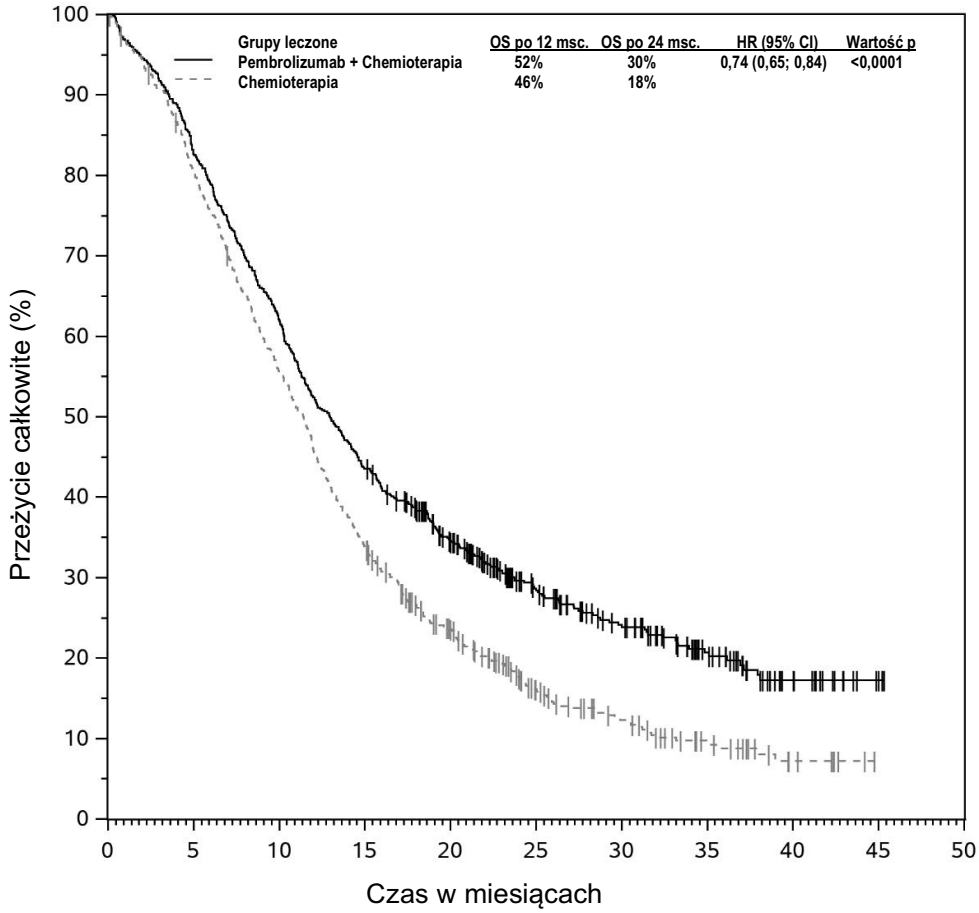
Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS (HR 0,78; 95% CI: 0,70; 0,87; wartość p < 0,0001), PFS (HR 0,76; 95% CI: 0,67; 0,85; wartość p < 0,0001) i ORR (51% [95% CI: 47,7; 54,8] w porównaniu z 42% [95% CI: 38,5; 45,5]; wartość p 0,00009) u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią w całej populacji. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 12 miesięcy (zakres: od 0,1 do 45,9 miesięcy). W Tabeli 54 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności we wcześniej zaplanowanej podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej oraz na Rycinach 60 i 61 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS.

**Tabela 54: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-859 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

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

* Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją
§ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa
¶ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie metody Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją

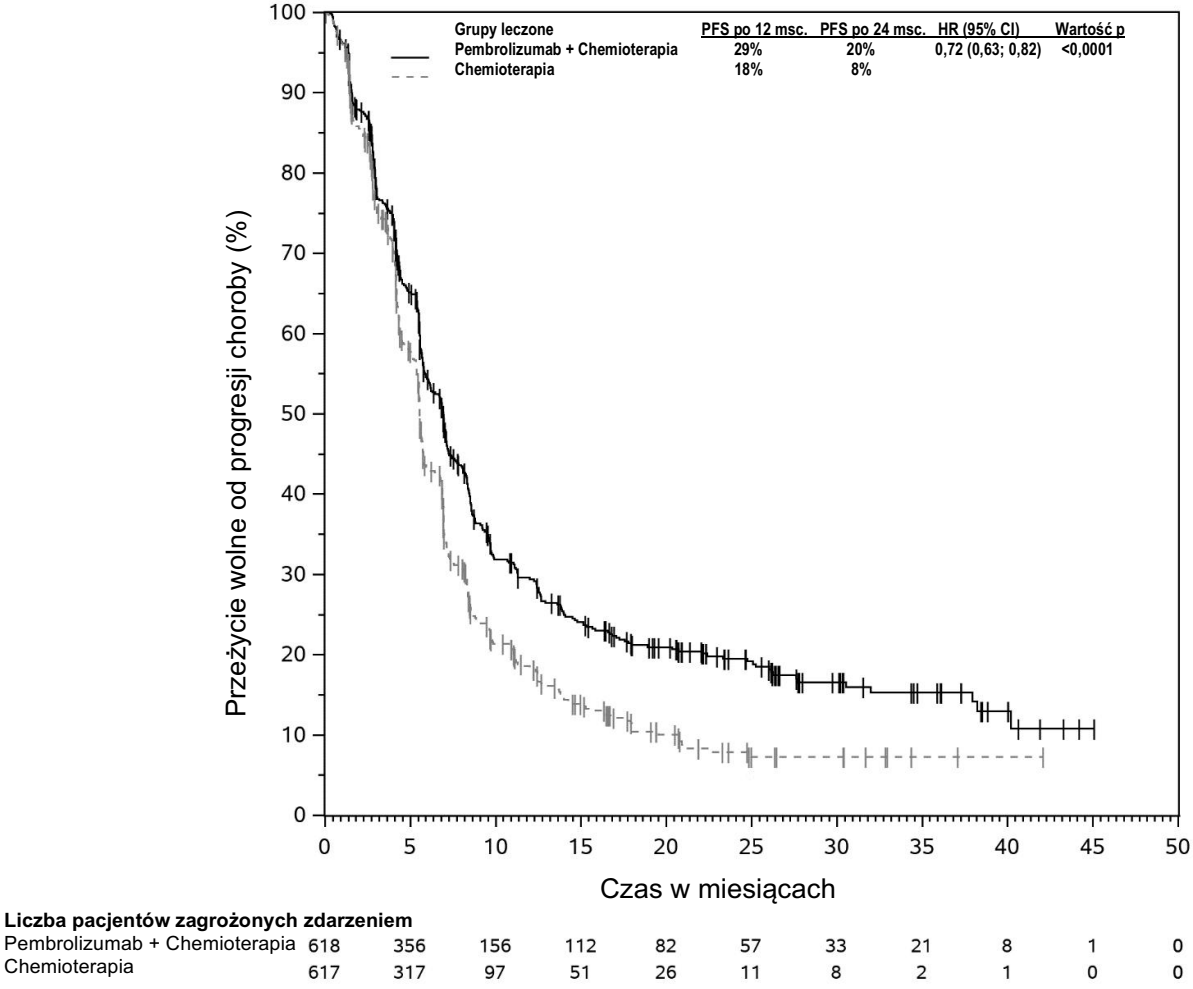
**Rycina 60: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-859 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia | 618 | 511 | 383 | 269 | 192 | 121 | 81 | 46 | 17 | 3 | 0 |
| Chemioterapia | 617 | 493 | 339 | 206 | 126 | 66 | 41 | 20 | 7 | 0 | 0 |

**Rycina 61: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-859 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




W badaniu KEYNOTE-859 przeprowadzono analizę pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosiła CPS ≥ 1 do < 10 lub CPS ≥ 10 w obu grupach leczonych (patrz Tabela 55).

**Tabela 55: Wyniki oceny skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w badaniu KEYNOTE-859**

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

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

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

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

*Rak dróg żółciowych*

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

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

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

- pembrolizumab w dawce 200 mg w dniu 1. z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. i cisplatyną w dawce 25 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. i dniu 8. co 3 tygodnie.
- placebo w dniu 1. z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. i cisplatyną w dawce 25 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. i dniu 8. co 3 tygodnie.

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS, a drugorzędowymi punktami oceny skuteczności były PFS, ORR i DOR oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS w końcowej analizie u pacjentów losowo przydzielonych do grupy stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią. W Tabeli 56 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 62 i 63 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS oparte na analizie końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 11,6 miesiąca (zakres: 0,2 do 37,5 miesiąca).

**Tabela 56: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-966**

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

* Na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa ze stratyfikacją

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

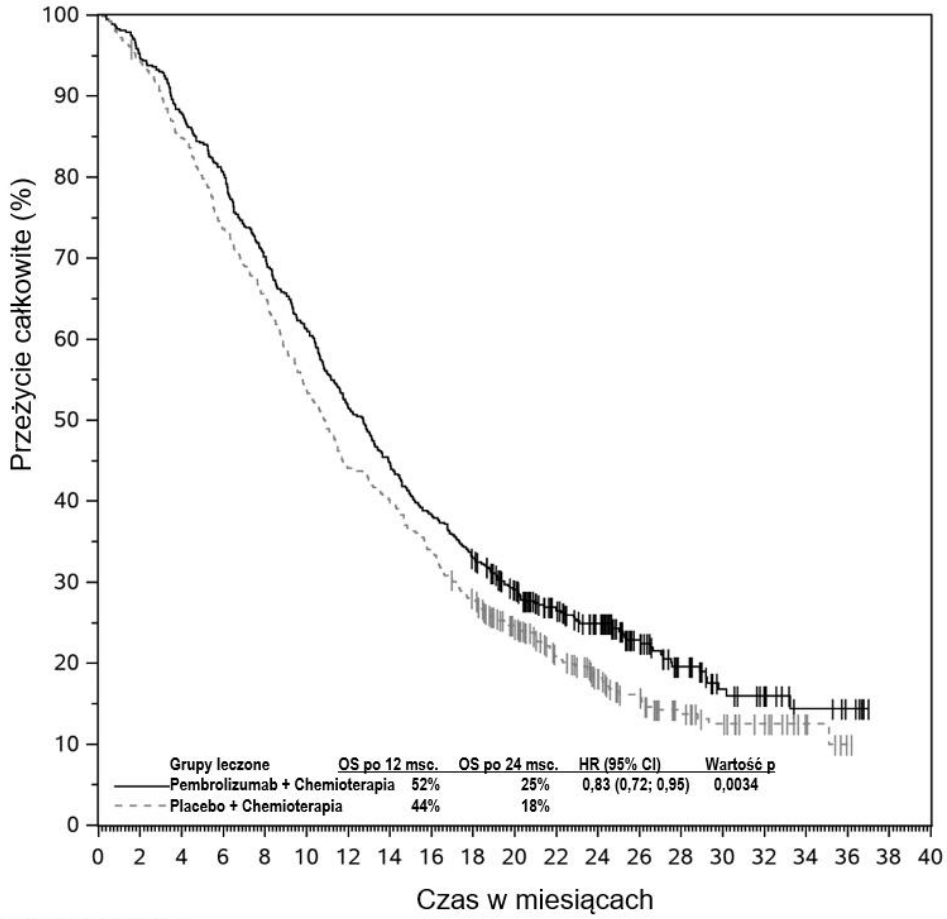
‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank). Wynik PFS nie spełniał wcześniej określonego jednostronnego poziomu istotności wynoszącego 0,0125

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

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

¶ Na podstawie estymatora Kaplana–Meiera

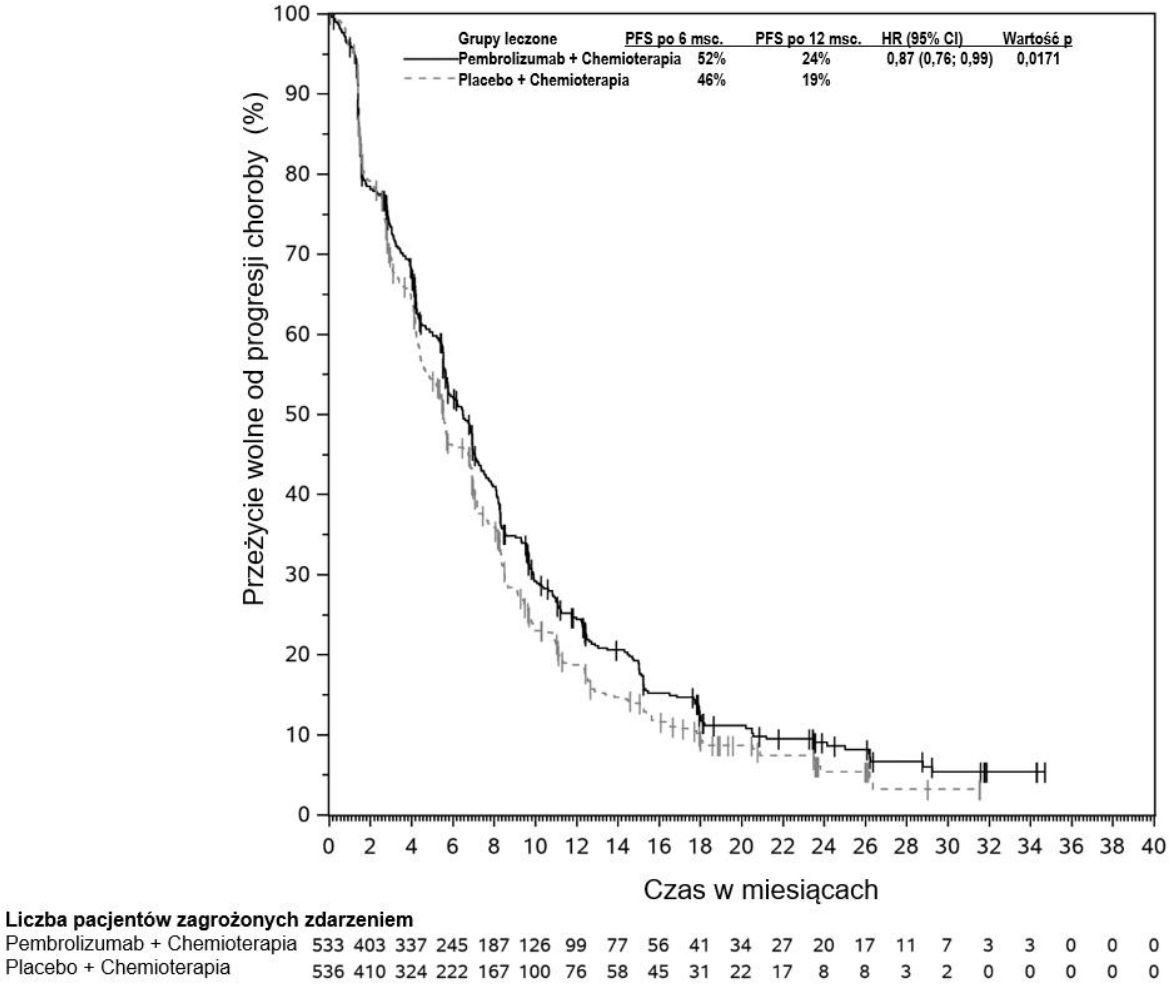
**Rycina 62: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-966 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

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

**Rycina 63: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-966 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




*Rak jajnika*

*Badanie KEYNOTE-B96: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentek z platynoopornym rakiem jajnika*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, oceniono w badaniu KEYNOTE-B96, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym wzięło udział 643 pacjentek z histologicznie potwierdzonym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które otrzymały jeden lub dwa wcześniejsze ogólnoustrojowe schematy leczenia. Wcześniejsze leczenie musiało obejmować co najmniej jedną terapię opartą na związkach platyny, z radiologicznym potwierdzeniem progresji choroby w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki. Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitora anty-PD-1/PD-L1, inhibitora PARP lub bewacyzumabu było dozwolone. Do udziału w badaniu nie kwalifikowały się pacjentki z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego, a także pacjentki z chorobą pierwotnie oporną na leczenie platyną.

Randomizację stratyfikowano na podstawie decyzji badacza o zastosowaniu bewacyzumabu, regionu geograficznego i statusu ekspresji PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS 1 do < 10 vs. CPS ≥ 10). Pacjentki przydzielono w sposób losowy (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 400 mg co 6 tygodni z paklitakselem w dawce 80 mg/m$^2$ pc. z bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg mc. lub bez bewacyzumabu;
- placebo co 6 tygodni z paklitakselem w dawce 80 mg/m$^2$ pc. z bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg mc. lub bez bewacyzumabu.

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej. Pembrolizumab w dawce 400 mg lub placebo podawano w 1. dniu każdego cyklu leczenia trwającego sześć tygodni, a paklitaksel w dawce 80 mg/m$^2$ pc. podawano w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu leczenia trwającego 3 tygodnie. Bewacyzumab mógł być stosowany w przypadku, gdy został wybrany przez badacza przed randomizacją. Bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. podawano w 1. dniu cyklu leczenia trwającego 2 tygodnie. Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano w 9. tygodniu i następnie co 9 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

Wśród 643 pacjentek uczestniczących w badaniu KEYNOTE-B96, u 466 (72%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej. Status PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji 466 pacjentek należały: mediana wieku 62 lata (zakres: od 37 do 85 lat); 38% osób w wieku 65 lat lub starszych; 67% osób rasy białej, 20% osób rasy żółtej i 2% osób rasy czarnej; 13% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; u 55% i 44% pacjentek wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynosił odpowiednio 0 lub 1; 73% pacjentek otrzymywało bewacyzumab jako produkt leczniczy stosowany w ramach badania; 64% pacjentek otrzymywało wcześniej dwie linie leczenia i 36% pacjentek otrzymywało wcześniej jedną linię leczenia; odsetek pacjentek, które otrzymywały wcześniejsze leczenie układowe obejmował: 46% pacjentek otrzymujących bewacyzumab, 39% pacjentek otrzymujących inhibitor PARP lub 3% pacjentek otrzymujących inhibitor anty-PD-1/PD-L1. U osiemdziesięciu dziewięciu procent pacjentek występował typ histologiczny o wysokim stopniu złośliwości.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. W pierwszej, zaplanowanej analizie etapowej w badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę PFS u pacjentek przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, w całej populacji (HR = 0,70 [95% CI: 0,58; 0,84; wartość p < 0,0001]; mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 11,8 miesiąca [zakres: od 0,1 do 27,0 miesięcy]) i u pacjentek, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosił ≥ 1. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę OS u pacjentek przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosił ≥ 1 podczas drugiej, zaplanowanej analizy etapowej oraz w całej populacji (HR = 0,82 [95% CI: 0,69; 0,97; wartość p 0,0115]) podczas analizy końcowej przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 15,6 miesiąca (zakres: od 0,1 do 44,1 miesiąca).

W Tabeli 57 przedstawiono wyniki oceny skuteczności u pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej, a na Rycinach 64 i 65 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS.

**Tabela 57: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-B96 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 400 mg co 6 tygodni z paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu n=234 | Placebo z paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu n=232 |
|---|---|---|
| **PFS**[*] | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 162 (69%) | 180 (78%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 8,3 (7,0; 9,4) | 7,2 (6,2; 8,1) |
| Współczynnik ryzyka[†] (95% CI) | 0,72 (0,58; 0,89) | |
| Wartość p[‡] | 0,0014 | |
| **OS**[§] | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 157 (67%) | 175 (75%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 18,2 (15,3; 21,0) | 14,0 (12,5; 16,1) |
| Współczynnik ryzyka[†] (95% CI) | 0,76 (0,61; 0,94) | |
| Wartość p[¶] | 0,0053 | |

[*] Na podstawie pierwszej, zaplanowanej analizy etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 12,0 miesięcy (zakres: od 0,5 do 27,0 miesięcy)

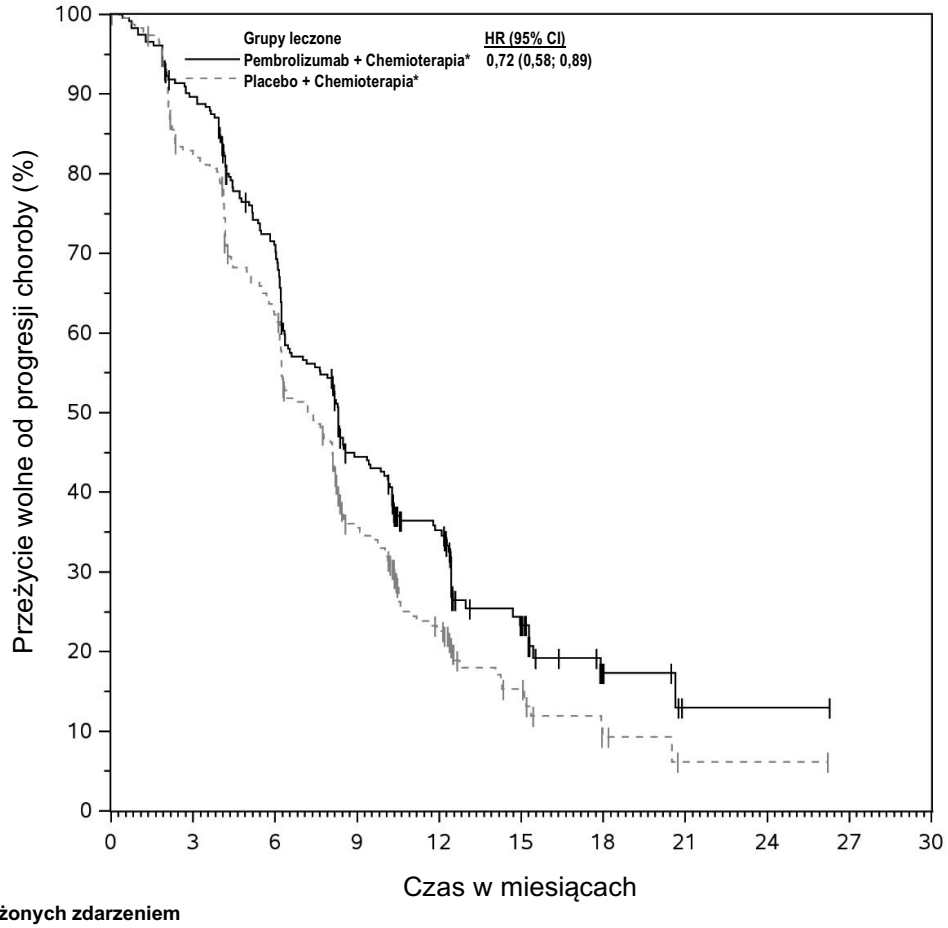
[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa

[‡] Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log rank) (w porównaniu do wartości granicznej alfa wynoszącej 0,0116)

[§] Na podstawie drugiej, zaplanowanej analizy etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 15,8 miesiąca (zakres: od 0,5 do 38,0 miesięcy)

[¶] Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log rank) (w porównaniu do wartości granicznej alfa wynoszącej 0,0083)

**Rycina 64: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-B96 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

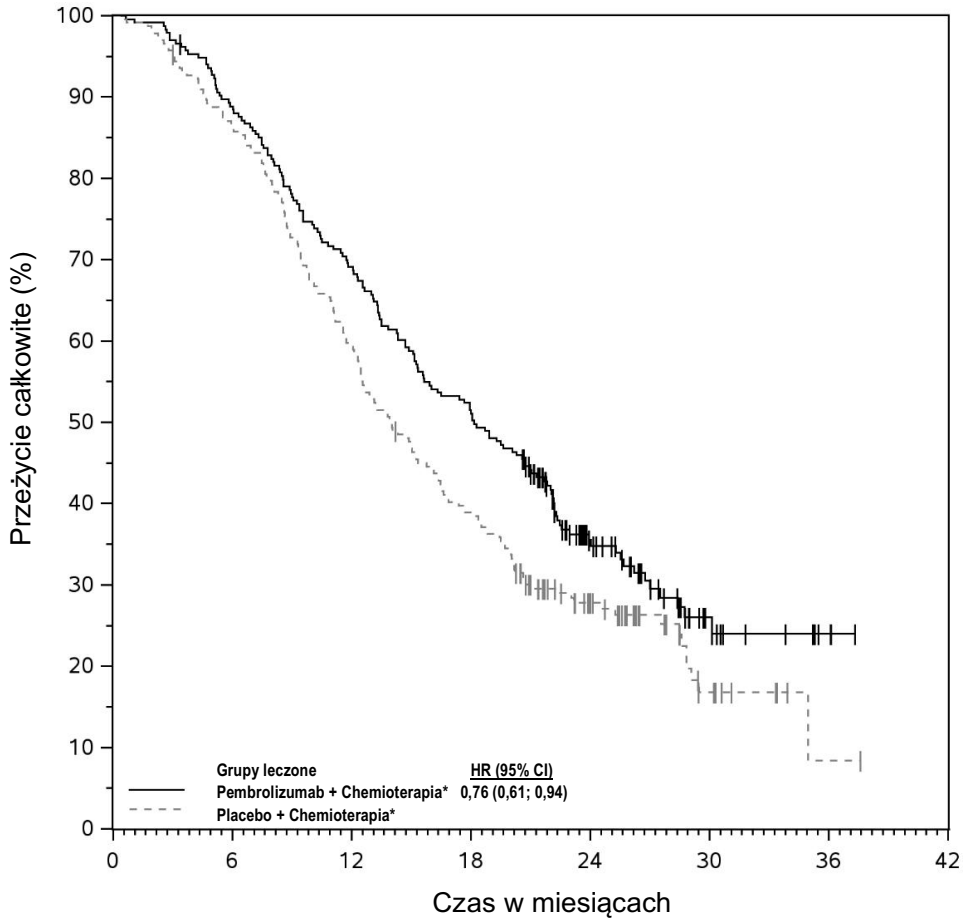



**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia* | 234 | 206 | 158 | 92 | 56 | 21 | 6 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo + Chemioterapia* | 232 | 186 | 138 | 69 | 36 | 16 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 |

*Chemioterapia (paklitaksel) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu

**Rycina 65: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-B96 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia* | 234 | 207 | 161 | 120 | 49 | 13 | 3 | 0 |
| Placebo + Chemioterapia* | 232 | 200 | 137 | 89 | 41 | 10 | 1 | 0 |

*Chemioterapia (paklitaksel) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

W badaniu KEYNOTE-051 161 dzieciom i młodzieży (62 dzieciom w wieku od 9 miesięcy do 12 lat i 99 nastolatkom w wieku od 12 do 17 lat) z zaawansowanym czerniakiem lub zaawansowanym, nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1, lub z chłoniakiem podawano pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Mediana dawek podawanych wszystkim pacjentom wynosiła 4 (zakres: od 1 do 35 dawek), a 138 pacjentów (85,7%) otrzymało pembrolizumab w co najmniej 2 dawkach. Rekrutowano uczestników z 28 rodzajami guzów według rozpoznania początkowego. Do najczęściej występujących rodzajów guzów w zależności od typu histologicznego należały chłoniak Hodgkina (13,7%), glejak wielopostaciowy (9,3%), nerwiak

niedojrzały (6,2%), kostniakomięsak (6,2%) i czerniak (5,6%). Do badania włączono 161 pacjentów, w tym 137 z guzami litymi, 22 – z chłoniakiem Hodgkina, i 2 – z innymi chłoniakami. U pacjentów z guzami litymi lub innymi chłoniakami ORR wynosił 5,8%, u żadnego pacjenta nie odnotowano odpowiedzi całkowitej, a u 8 (5,8%) stwierdzono odpowiedź częściową. U pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (n=22), w wieku od 11 do 17 lat, do wyjściowych cech charakterystycznych należały mediana wieku 15 lat; 64% osób płci męskiej; 68% osób rasy białej; 77% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali Lansky'ego/Karnofsky'ego wynoszącym 90-100 i 23% osób z wynikiem wynoszącym 70-80. Zastosowano dwie lub więcej linie leczenia u 86% pacjentów, a u 64% stwierdzono III lub wyższy stopień zaawansowania choroby. U tych dzieci i młodzieży z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, ORR oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 roku wyniósł 54,5%, u 1 pacjenta (4,5%) stwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 11 pacjentów (50,0%) odpowiedź częściową; natomiast ORR oceniany według kryteriów klasyfikacji z Lugano z 2014 roku wyniósł 63,6%, u 4 pacjentów (18,2%) stwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 10 pacjentów (45,5%) odpowiedź częściową. Dane z badań klinicznych z udziałem nastoletnich pacjentów z czerniakiem są bardzo ograniczone i w celu ustalenia skuteczności zastosowano ekstrapolację danych dotyczących osób dorosłych. Wśród 5 nastoletnich uczestników z zaawansowanym czerniakiem leczonych w badaniu KEYNOTE-051 u żadnego z pacjentów nie stwierdzono całkowitej lub częściowej odpowiedzi, a 1 pacjent miał stabilną chorobę.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

Liniowość lub nieliniowość
Ekspozycja na pembrolizumab oceniana na podstawie stężeń maksymalnych ($C_{max}$) lub pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. AUC, Area Under the Curve) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie skutecznych dawek leku. Stężenie pembrolizumabu w stanie stacjonarnym osiągano przed upływem 16 tygodni w przypadku podawania w dawkach wielokrotnych co 3 tygodnie, a kumulacja ogólnoustrojowa wzrosła 2,1-krotnie. Mediana wartości stężenia

minimalnego w stanie stacjonarnym ($C_{trough}$) w przedziale dawkowania wynosiła około 22 µg/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 29 µg/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie. Mediana pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w okresie 3 tygodni ($AUC_{0-3tyg.}$) wynosiła 794 µg•dobę/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 1053 µg•dobę/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie.

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

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

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

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

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pembrolizumabu na rozrodczość u zwierząt. Uważa się, że szlak PD-1/PD-L1 jest zaangażowany w utrzymywanie tolerancji wobec płodu w czasie trwania ciąży. Wykazano, że zablokowanie szlaku sygnałowego PD-L1 w mysim modelu ciąży prowadzi do zaburzenia mechanizmów tolerancji płodu i zwiększenia częstości poronień.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

### 6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
2 lata

Po przygotowaniu infuzji
Trwałość pod względem chemicznym i fizycznym wykazano do 42 dni w temperaturze 2 °C do 8 °C lub w temperaturze 23 °C do 27 °C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 7 dni w temperaturze 2 °C do 8 °C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiolki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat 4 ml znajduje się w szklanej fiolce ze szkła typu I o pojemności 10 ml, zamkniętej szarym chlorobutylowym lub bromobutylowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i zamknięciem typu flip-off w kolorze ciemnoniebieskim, zawierającej 100 mg pembrolizumabu.

Wielkości opakowań: jedna lub dwie fiolki w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowywanie i podawanie infuzji

- Nie wstrząsać fiolki.
- Ogrzać fiolkę do temperatury pokojowej (25 °C lub poniżej).
- Przed rozcieńczeniem fiolkę z płynem można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25 °C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny.
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Koncentrat jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do bladożółtego roztworem. Jeśli fiolka zawiera widoczne cząstki, należy ją wyrzucić.
- Pobrać wymaganą ilość koncentratu, maksymalnie 4 ml (100 mg) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Każda fiolka zawiera nadmiar 0,25 ml koncentratu (całkowita zawartość w fiolce to 4,25 ml), który zapewnia pobranie 4 ml koncentratu. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiolki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. W rozcieńczonym roztworze można zobaczyć przezroczyste do białych białkopodobne cząstki. Roztwór do infuzji należy podawać dożylnie w ciągu 30 minut używając sterylnego, niepirogennego wbudowanego lub dodatkowego filtra o średnicy porów 0,2-5 μm o małej zdolności wiązania białek.
- Nie podawać innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do infuzji dożylnych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiolce należy usunąć.

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

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.

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

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEYTRUDA 395 mg roztwór do wstrzykiwań
KEYTRUDA 790 mg roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

KEYTRUDA 395 mg roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka 2,4 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 395 mg pembrolizumabu.

KEYTRUDA 790 mg roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka 4,8 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 790 mg pembrolizumabu.

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 165 mg pembrolizumabu.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdym ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,3 – 5,9.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

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

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

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

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

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

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

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, malignant pleural mesothelioma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowatego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych.

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany po radykalnej cystektomii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z resekcyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym mięśniówkę (ang. MIBC, muscle invasive bladder cancer).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

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

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

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.

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

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

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)

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

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

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

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

*Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)*
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:

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

*Nowotwory inne niż rak jelita grubego*
Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

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

najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.

Rak przełyku

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

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

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

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

Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.

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

Rak szyjki macicy

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

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

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

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo

zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (patrz punkt 5.1).

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

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

Rak jajnika

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z paklitakselem, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany do stosowania w leczeniu platynoopornego nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy otrzymali jeden lub dwa wcześniejsze ogólnoustrojowe schematy leczenia.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.
Pacjenci otrzymujący pembrolizumab podawany dożylnie mogą przejść na pembrolizumab podawany podskórnie przy następnej zaplanowanej dawce. Pacjenci otrzymujący pembrolizumab podawany podskórnie mogą przejść na pembrolizumab podawany dożylnie przy następnej zaplanowanej dawce.

Ocena ekspresji PD-L1

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

Badanie na obecność MSI/MMR

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

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań u osób dorosłych oraz u młodzieży z czerniakiem lub cHL w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała powyżej 40 kg, to:
- 395 mg co 3 tygodnie, podawana we wstrzyknięciu podskórnym trwającym 1 minutę lub
- 790 mg co 6 tygodni, podawana we wstrzyknięciu podskórnym trwającym 2 minuty.

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

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

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

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 4 dawki po 395 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 790 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 13 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 790 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu MIBC u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jako 4 dawki po 395 mg co 3 tygodnie lub jako 2 dawki po 790 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalną cystektomię lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie w leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jako 13 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 790 mg co 6 tygodni, lub do nawrotu choroby albo do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu MIBC u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jako 3 dawki po 395 mg co 3 tygodnie lub do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalną cystektomię lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie w leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jako 14 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 790 mg co 6 tygodni, lub do nawrotu choroby albo do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego, miejscowo zaawansowanego HNSCC, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jako 2 dawki po 395 mg co 3 tygodnie lub 1 dawkę po 790 mg lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny jako 3 dawki po 395 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 790 mg co 6 tygodni, a następnie leczenie produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii jako 12 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 790 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w leczeniu adjuwantowym.

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu TNBC, pacjentkom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 8 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki po 790 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 9 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek po 790 mg co

6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentki, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinny otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.

W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, pacjentkom należy podawać produkt leczniczy KEYTRUDA jednocześnie z chemioradioterapią, a następnie produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii. Produkt leczniczy KEYTRUDA może być podawany w dawce 395 mg co 3 tygodnie lub dawce 790 mg co 6 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące.

*Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz również punkt 4.4)*
Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w Tabeli 1.

**Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA**

| **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym** | **Stopień nasilenia** | **Modyfikacja leczenia** |
|---|---|---|
| Zapalenie płuc | Stopień 2. | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopnie 3. lub 4., lub nawracające stopnia 2. | Zakończyć |
| Zapalenie jelita grubego | Stopnie 2. lub 3. | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień 4. lub nawracające stopnia 3. | Zakończyć |
| Zapalenie nerek | Stopień 2. ze stężeniami kreatyniny > 1,5 do ≤ 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień ≥ 3. ze stężeniami kreatyniny > 3 razy powyżej GGN | Zakończyć |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2. i zapalenie przysadki mózgowej | Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej |

| **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym** | **Stopień nasilenia** | **Modyfikacja leczenia** |
|---|---|---|
| | Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowe zapalenie przysadki mózgowej<br><br>Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia ≥ 3. (stężenia glukozy > 250 mg/dl lub > 13,9 mmol/l) lub z kwasicą ketonową<br><br>Nadczynność tarczycy stopnia ≥ 3. | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*<br><br>U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć. |
| | Niedoczynność tarczycy | Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii. |
| Zapalenie wątroby<br><br>**UWAGA:** wytyczne dotyczące dawkowania u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC) leczonych **pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem** ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych zamieszczono pod tabelą. | Stopień 2. z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 1,5 do 3 razy powyżej GGN | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień ≥ 3. z aktywnością AspAT lub AlAT > 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 razy powyżej GGN | Zakończyć |
| | U pacjentów z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT ≥ 50% trwającym ≥ 1 tydzień | Zakończyć |
| Reakcje skórne | Stopień 3. lub podejrzewanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS, Stevens-Johnson syndrome) lub martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka (ang. TEN, toxic epidermal necrolysis) | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień 4. lub potwierdzony SJS lub TEN | Zakończyć |
| **Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym** | Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2. lub stopień 3.) | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |

| **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym** | **Stopień nasilenia** | **Modyfikacja leczenia** |
|---|---|---|
| | Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.<br>Zapalenie mózgu stopnia 3. lub 4.<br>Zespół Guillain-Barré stopnia 3. lub 4. | Zakończyć |
| | Stopień 4. lub nawracające stopnia 3. | Zakończyć |
| Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej† | Stopień 2. | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopnie 3. lub 4. | Zakończyć |
| **Reakcje związane z infuzją dożylną** | Stopnie 3. lub 4. | Zakończyć |

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

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

† Występujący jako zespół nakładania się dowolnych dwóch lub wszystkich trzech stanów chorobowych. Przy ocenie zalecanej modyfikacji leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA należy uwzględnić najwyższy stopień nasilenia poszczególnych zdarzeń według CTCAE.

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

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

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

*Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu raka nerkowokomórkowego (ang. RCC)*

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

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

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

najmniej 2-krotnie powyżej GGN, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA i aksytynibu oraz rozważyć leczenie kortykosteroidami.

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

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

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

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

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

*Dzieci i młodzież*
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań u dzieci i młodzieży, z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem lub cHL. Nie określono zalecanej dawki dla młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała 40 kg lub mniejszej (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiolki, aby upewnić się, że właściwa postać produktu leczniczego (dożylna lub podskórna) jest przygotowywana i podawana pacjentowi zgodnie z zaleceniami, aby zmniejszyć ryzyko błędów w podawaniu produktu leczniczego.

**Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań przeznaczony jest wyłącznie do stosowania podskórnego. Nie podawać produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań dożylnie.**
Produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań nie należy zastępować lub podawać z pembrolizumabem podawanym dożylnie, ponieważ mają one różne zalecane dawki i drogi podawania.
Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch.

Przed podaniem produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań należy wyjąć z lodówki i pozostawić roztwór do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej przez co najmniej 30 minut.
Instrukcje dotyczące użycia i przygotowania do stosowania produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań, patrz punkt 6.6.
Wstrzyknąć produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań w tkankę podskórną uda lub brzucha, unikając obszaru znajdującego się w odległości 5 cm od pępka. Nie wstrzykiwać pod skórę uszkodzoną, obolałą, posiniaczoną, z bliznami, łuszczącą się lub z czerwonymi plamami. Zmieniać miejsca wstrzyknięcia dla kolejnych wstrzyknięć.

Podczas leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań nie należy podawać innych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania podskórnego w tym samym miejscu, co produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań.

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

W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać po podaniu enfortumabu wedotyny, jeśli jest podawany tego samego dnia.

## 4.3 Przeciwwskazania

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

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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

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

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

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

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

Z danych z badań obserwacyjnych u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą autoimmunologiczną (ang. AID, autoimmune disease) wynika, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych może być zwiększone

w porównaniu z ryzykiem u pacjentów bez wcześniej istniejącego AID. Dodatkowo, zaostrzenia podstawowego AID były częste, ale większość z nich była łagodna i możliwa do opanowania.

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

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

*Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym*
Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2).

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

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

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

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od

wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne (patrz punkt 4.2). W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

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

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

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

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

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

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

*Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym*
W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość

hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, niedoczynność przytarczyc, zapalenie osierdzia i zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

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

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

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

Działania niepożądane związane z przeszczepieniem

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

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

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

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

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

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

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

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

*Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10*
Populacja badana w badaniu KEYNOTE-052, dobrana z uwzględnieniem rokowania i charakterystyki choroby w punkcie początkowym badania, obejmowała część pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, dla których korzyści oceniono w badaniu porównawczym (KEYNOTE-361). W badaniu KEYNOTE-361 w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię odnotowano większą liczbę zgonów w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie (patrz punkt 5.1). Nie można było zidentyfikować żadnych konkretnych czynników związanych z wczesnymi zgonami. Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy kwalifikują się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. Do badania KEYNOTE-052 włączono również pacjentów kwalifikujących się do monochemioterapii, dla których dane z badania randomizowanego nie są dostępne. Dodatkowo, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w gorszym stanie (np. ze stopniem sprawności 3 w skali ECOG), którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii. Z tego względu w tej populacji pembrolizumab należy stosować ostrożnie, po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

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

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

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

*Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi*
Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub

samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii (patrz punkty 4.8).

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

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

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

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

*Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR*
W badaniu KEYNOTE-177 współczynniki ryzyka (ang. HR, hazard ratio) dla zdarzeń dotyczących całkowitego przeżycia były wyższe w przypadku stosowania pembrolizumabu w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii w okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia, przy czym później wykazano długoterminowy korzystny wpływ pembrolizumabu na przeżycie (patrz punkt 5.1).

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

Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych
Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności ≥ 2 w skali ECOG (z wyjątkiem pacjentów z rakiem urotelialnym i RCC); z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C (z wyjątkiem pacjentów z BTC); z aktywną układową chorobą autoimmunologiczną; ze śródmiąższowym

zapaleniem płuc; z zapaleniem płuc w wywiadzie, u których było konieczne zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami; z ciężką nadwrażliwością na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (w dawce > 10 mg/dobę prednizonu lub dawce równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnymi wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny > 1,5 x GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny > 1,5 x GGN, AspAT, AlAT > 2,5 x GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Polisorbat
Ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdym ml roztworu. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Sód
Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

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

Postać podskórna
Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań w skojarzeniu ze schematem dwulekowym chemioterapii opartej na pochodnych platyny (oceniany u 126 i 251 pacjentów leczonych odpowiednio postacią podawaną dożylnie oraz podawaną podskórnie) był na ogół zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z chemioterapią, z dodatkowo występującym działaniem niepożądanym w postaci reakcji w miejscu wstrzyknięcia (2,4% w grupie otrzymującej pembrolizumab podawany podskórnie), przy czym wszystkie były stopnia 1.

*Pembrolizumab w monoterapii (patrz punkt 4.2)*
Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu podawanego dożylnie w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%)

i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną (patrz punkt 4.4). Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

*Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, radioterapią (ang. RT, radiation therapy) lub chemioradioterapią (ang. CRT, chemoradiotherapy) (patrz punkt 4.2)*
W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dotyczącą odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z chemioterapią, RT lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 7015 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc albo co 6 tygodni w dawce wynoszącej 400 mg. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (51%), nudności (50%), zmęczenie (36%), biegunka (35%), zaparcia (32%), wymioty (27%) i zmniejszenie łaknienia (26%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapię lub RT z chemioterapią lub bez chemioterapii) i 79% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem lub RT z chemioterapią lub bez chemioterapii, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 77% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub w skojarzeniu z CRT) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub tylko CRT, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej występowały one z częstością wynoszącą 44% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 30% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentek z rakiem jajnika występowały one z częstością wynoszącą 83% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

*Pembrolizumab w skojarzeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. TKI, tyrosine kinase inhibitor) (patrz punkt 4.2)*
W przypadku podawania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dotyczącą aksytynibu lub lenwatynibu. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu związane z zaawansowanym RCC podano w ChPL produktu leczniczego Kisplyx, a z zaawansowanym rakiem endometrium w ChPL produktu leczniczego Lenvima. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania aksytynibu związane z podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych, patrz także punkt 4.4.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

**Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem†**

| **Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania** | **Monoterapia** | **Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią** | **Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem** |
|---|---|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | | | |
| Bardzo często | | | infekcje dróg moczowych |
| Często | zapalenie płuc | zapalenie płuc | zapalenie płuc |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | | | |
| Bardzo często | niedokrwistość | niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia | niedokrwistość |
| Często | trombocytopenia, neutropenia, limfopenia | gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia | neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia |

| **Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania** | **Monoterapia** | **Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią** | **Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem** |
|---|---|---|---|
| Niezbyt często | leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia | niedokrwistość hemolityczna*, eozynofilia | eozynofilia |
| Rzadko | niedokrwistość hemolityczna*, limfohistiocytoza hemofagocytarna, wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa | immunologiczna trombocytopenia | |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | | | |
| Często | reakcja związana z infuzją dożylną* | reakcja związana z infuzją dożylną* | reakcja związana z infuzją dożylną* |
| Niezbyt często | sarkoidoza* | | |
| Rzadko | | sarkoidoza | |
| Częstość nieznana | odrzucenie przeszczepionego narządu litego | | |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | | | |
| Bardzo często | niedoczynność tarczycy* | niedoczynność tarczycy* | niedoczynność tarczycy |
| Często | nadczynność tarczycy | niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy*, zapalenie tarczycy* | niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy* |
| Niezbyt często | niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie przysadki mózgowej*, zapalenie tarczycy* | zapalenie przysadki mózgowej* | zapalenie przysadki mózgowej* |
| Rzadko | niedoczynność przytarczyc | niedoczynność przytarczyc | niedoczynność przytarczyc |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | |
| Bardzo często | zmniejszenie łaknienia | hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia | zmniejszenie łaknienia |
| Często | hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia | hiponatremia, hipokalcemia | hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia |
| Niezbyt często | cukrzyca typu 1* | cukrzyca typu 1* | cukrzyca typu 1* |
| **Zaburzenia psychiczne** | | | |
| Bardzo często | | bezsenność | |
| Często | bezsenność | | bezsenność |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | |
| Bardzo często | ból głowy | neuropatia obwodowa, ból głowy | ból głowy, zaburzenia smaku |

| **Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania** | **Monoterapia** | **Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią** | **Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem** |
|---|---|---|---|
| Często | zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku | zawroty głowy, zaburzenia smaku | zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg |
| Niezbyt często | zespół miasteniczny*¶, epilepsja | zapalenie mózgu*, letarg | zespół miasteniczny*¶, zapalenie mózgu* |
| Rzadko | zespół Guillain-Barré*, zapalenie mózgu*, zapalenie rdzenia kręgowego*, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)* | zespół miasteniczny*¶, zespół Guillain-Barré*, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu wzrokowego, epilepsja, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne) | zapalenie nerwu wzrokowego |
| **Zaburzenia oka** | | | |
| Często | suchość oczu | suchość oczu | suchość oczu |
| Niezbyt często | zapalenie błony naczyniowej oka* | zapalenie błony naczyniowej oka* | zapalenie błony naczyniowej oka* |
| Rzadko | zespół Vogta-Koyanagi-Harady | | zespół Vogta-Koyanagi-Harady |
| **Zaburzenia serca** | | | |
| Często | zaburzenia rytmu serca‡ (w tym migotanie przedsionków) | zaburzenia rytmu serca‡ (w tym migotanie przedsionków) | zaburzenia rytmu serca‡ (w tym migotanie przedsionków) |
| Niezbyt często | zapalenie mięśnia sercowego¶, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy | zapalenie mięśnia sercowego*¶, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy | zapalenie mięśnia sercowego¶, wysięk osierdziowy |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | |
| Bardzo często | | | nadciśnienie tętnicze |
| Często | nadciśnienie tętnicze | nadciśnienie tętnicze | |
| Niezbyt często | | zapalenie naczyń* | zapalenie naczyń* |
| Rzadko | zapalenie naczyń* | | |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | |
| Bardzo często | duszność, kaszel | duszność, kaszel | duszność, kaszel |
| Często | zapalenie płuc* | zapalenie płuc* | zapalenie płuc* |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | |
| Bardzo często | biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia | biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha*, zaparcia | biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia |
| Często | zapalenie jelita grubego*, suchość w jamie ustnej | zapalenie jelita grubego*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej | zapalenie jelita grubego*, zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej |

| Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania | Monoterapia | Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią | Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem |
|---|---|---|---|
| Niezbyt często | zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie przewodu pokarmowego* | zapalenie trzustki*, owrzodzenie przewodu pokarmowego* | owrzodzenie przewodu pokarmowego* |
| Rzadko | zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia | zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia | perforacja jelita cienkiego |
| Częstość nieznana | | | zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | |
| Często | zapalenie wątroby* | zapalenie wątroby* | zapalenie wątroby* |
| Rzadko | stwardniające zapalenie dróg żółciowych | stwardniające zapalenie dróg żółciowych* | |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | |
| Bardzo często | świąd*, wysypka* | łysienie, świąd*, wysypka* | wysypka*, świąd* |
| Często | ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo*, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry | ciężkie reakcje skórne*, zapalenie skóry, rumień, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk | ciężkie reakcje skórne*, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, łysienie |
| Niezbyt często | łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, grudki, zmiana koloru włosów | łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, bielactwo*, grudki | wyprysk, rogowacenie liszajowate*, łuszczyca, bielactwo*, grudki, zmiana koloru włosów |
| Rzadko | zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozpływna naskórka | zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów | martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | |
| Bardzo często | bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów | ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe* | ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe*, zapalenie mięśni*¶, bóle kończyn |
| Często | zapalenie mięśni*¶, bóle kończyn, zapalenie stawów* | zapalenie mięśni*¶, bóle kończyn, zapalenie stawów* | zapalenie stawów* |
| Niezbyt często | zapalenie pochewki ścięgna* | zapalenie pochewki ścięgna* | zapalenie pochewki ścięgna* |
| Rzadko | zespół Sjögrena | zespół Sjögrena | zespół Sjögrena |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | | | |
| Często | | ostre uszkodzenie nerek | zapalenie nerek* |

| Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC, system organ class) MedDRA oraz kategoria częstości występowania | Monoterapia | Leczenie skojarzone z chemioterapią, radioterapią lub chemioradioterapią | Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem |
|---|---|---|---|
| Niezbyt często | zapalenie nerek* | zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego | |
| Rzadko | niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego | | niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | |
| Bardzo często | zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka | zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk* | zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka |
| Często | objawy grypopodobne, dreszcze | objawy grypopodobne, dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia§ | objawy grypopodobne, dreszcze |
| **Badania diagnostyczne** | | | |
| Bardzo często | | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |
| Często | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiperkalcemia | zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia |
| Niezbyt często | zwiększenie aktywności amylazy | zwiększenie aktywności amylazy | |

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

‡Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

¶Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni i miastenia rzekomoporaźna mogą występować jednocześnie (jako zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej).

§Zgłoszone w badaniu poza zestawem danych zbiorczych (związane ze wstrzyknięciem podskórnym). Częstość występowania jest oparta na ekspozycji na produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań w badaniu MK-3475A-D77 i obejmuje reakcję w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia oraz ból w miejscu wstrzyknięcia.

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

- niedokrwistość hemolityczna (niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna i niedokrwistość hemolityczna z ujemnym odczynem Coombsa)
- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza)
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna)
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy)
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy oraz pierwotna niedoczynność kory nadnerczy)
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym)
- nadczynność tarczycy (choroba Gravesa)
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej)
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie)
- zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu)
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna)
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyniówki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciałka rzęskowego)
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym)
- zapalenie osierdzia (zapalenie osierdzia o podłożu autoimmunologicznym, zapalenie opłucnej i osierdzia oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia)
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic)
- zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc)
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
- zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit)
- zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka, krwotoczne zapalenie żołądka oraz zapalenie żołądka o podłożu immunologicznym)
- zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym)
- owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy)
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym)
- świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)
- wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
- ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczająca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym)
- bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)
- rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)
- bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)
- zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza)
- zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym)
- zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)
- zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek)
- obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek, obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)

*Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (patrz punkt 4.2)*

W przypadku, gdy pembrolizumab jest podawany w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, przed

rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dotyczącą enfortumabu wedotyny.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oceniono u 564 pacjentów z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu.
Ogólnie, obserwowano, że częstość występowania działań niepożądanych w przypadku zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny była większa niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się enfortumab wedotyny i dłuższy czas trwania leczenia skojarzonego.
Działania niepożądane były na ogół podobne do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów otrzymujących pembrolizumab lub enfortumab wedotyny w monoterapii. Częstość występowania wysypki plamisto-grudkowej wynosiła 36% wszystkich stopni (10% stopni 3-4) i była większa niż zaobserwowano podczas stosowania pembrolizumabu w monoterapii.
Ogólnie, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat, szczególnie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 56,3% i 35,3%) oraz zdarzeń ≥ 3. stopnia (odpowiednio 80,3% i 64,2%), podobnie do obserwowanych w przypadku zastosowania chemioterapii jako komparatora.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oceniano u 570 pacjentów z MIBC, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie kontynuowane po radykalnej cystektomii jako leczenie adjuwantowe. Ogólnie, obserwowano, że częstość występowania działań niepożądanych w przypadku zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny była większa niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się enfortumab wedotyny. Działania niepożądane były na ogół podobne do tych występujących u pacjentów z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny.

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

*Działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4)*

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

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

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

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

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

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

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

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

pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=2060) wyniosła 11,0%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 939 (12,3%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 687 (9,0%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 3,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 25,9 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres: od 2 dni do 63,0+ miesiąca). Niedoczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 6 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 216 (23,0%) pacjentów, u 16 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (n=389) częstość występowania nadczynności tarczycy wynosiła 17%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów z nawrotowym lub z przerzutami HNSCC leczonych pemrolizumabem w monoterapii (n=909), częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 16,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,3% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z nawrotowym lub z przerzutami HNSCC leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-FU (n=276) wynosiła 15,2%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów z resekcyjnym, miejscowo zaawansowanym HNSCC leczonych pembrolizumabem w leczeniu neoadjuwantowym oraz w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w leczeniu adjuwantowym (n=361) częstość występowania niedoczynności tarczycy wynosiła 24,7%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem (n=1456) częstość występowania niedoczynności tarczycy wynosiła 46,2% (wszystkich stopni), przy czym stopień 3 lub 4 wystąpił u 0,8% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z czerniakiem, NDRP oraz RCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=2060) wyniosła 18,5%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

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

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

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

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

Spośród 14 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-204, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 8 pacjentów zgłosiło ostrą

postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a 3 pacjentów zgłosiło przewlekłą postać GVHD, która w żadnym przypadku nie miała skutku śmiertelnego. U żadnego pacjenta nie wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych. U jednego pacjenta stwierdzono zespół okołowszczepienny po przeszczepieniu.

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

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

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, RT lub CRT zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 36,4% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 31,7% – zmniejszenie liczby limfocytów, 23,7% – zmniejszenie liczby leukocytów, 20,2% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 11,4% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 9,5% – zmniejszenie stężenia sodu, 7,8% – zmniejszenie stężenia potasu, 7,2% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 5,5% – zwiększenie stężenia glukozy, 5,3% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 4,7% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,4% – zmniejszenie stężenia wapnia, 3,1% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 3,0% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 3,0% – zwiększenie stężenia potasu, 2,4% – zmniejszenie stężenia albumin, 2,3% – zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, 1,6% – zwiększenie stężenia wapnia, 0,9% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,4% – zwiększenie stężenia sodu oraz 0,2% – zwiększenie stężenia hemoglobiny.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 23,0% – zwiększenie aktywności lipazy (nieoznaczone u pacjentów leczonych pembrolizumabem i aksytynibem), 12,3% – zmniejszenie liczby limfocytów, 11,4% – zmniejszenie stężenia sodu, 11,2% – zwiększenie aktywności amylazy, 11,2% – zwiększenie stężenia triglicerydów, 10,4% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 8,9% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 7,8% – zwiększenie stężenia glukozy, 6,8% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 6,1% – zmniejszenie stężenia potasu, 5,1% – zwiększenie

stężenia potasu, 4,5% – zwiększenie stężenia cholesterolu, 4,4% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 4,2% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 4,0% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 3,1% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 3,0% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 2,8% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,2% – zmniejszenie stężenia wapnia, 2,2% – zwiększenie stężenia magnezu, 1,7% – zmniejszenie liczby leukocytów, 1,5% – zmniejszenie stężenia magnezu, 1,5% – wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie INR), 1,4% – zmniejszenie stężenia glukozy, 1,2% – zmniejszenie stężenia albuminy, 1,0% – zwiększenie stężenia wapnia, 0,4% – zwiększenie stężenia sodu oraz 0,1% – zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Immunogenność
W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań podawanym podskórnie w dawce 790 mg co 6 tygodni lub pembrolizumabem podawanym dożylnie w dawce 400 mg co 6 tygodni z medianą czasu trwania leczenia pembrolizumabem podawanym podskórnie przekraczającą 6 miesięcy (zakres: od 1 dnia do 12,5 miesięcy), u 1,4% (3/211) pacjentów rozwinęły się przeciwciała przeciw pembrolizumabowi, związane z leczeniem, a u 0,5% (1/211) rozwinęły się przeciwciała neutralizujące. W grupie leczenia pembrolizumabem podawanym dożylnie, u 0,9% (1/114) pacjentów rozwinęły się przeciwciała przeciw pembrolizumabowi związane z leczeniem, a u 0% (0/114) rozwinęły się przeciwciała neutralizujące. Nie stwierdzono cech wskazujących na zmianę farmakokinetyki ani profilu bezpieczeństwa w przypadku rozwoju przeciwciał wiążących lub neutralizujących skierowanych przeciwko pembrolizumabowi. Profil immunogenności pembrolizumabu podawanego podskórnie był zgodny ze znanym profilem immunogenności pembrolizumabu podawanego dożylnie.

Częstość występowania przeciwciał przeciw rekombinowanej berahialuronidazie alfa związana z leczeniem wynosiła 1,5% (3/194), przy czym u wszystkich trzech pacjentów odnotowano niskie miana i brak wykrywalnego ogólnoustrojowego stężenia rekombinowanej berahialuronidazy alfa. Znaczenie kliniczne rozwoju przeciwciał przeciw rekombinowanej berahialuronidazie alfa po leczeniu pembrolizumabem podawanym podskórnie nie jest znane.

Dzieci i młodzież
*Postać podskórna*
Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu czerniaka i cHL u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała powyżej 40 kg, ekstrapolowano na podstawie badań podawanego dożylnie pembrolizumabu u osób dorosłych. Ponadto, modelowanie farmakokinetyczne i analiza symulacji wykazały podobną ekspozycję na pembrolizumab u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała powyżej 40 kg, w porównaniu z osobami dorosłymi, co sugeruje podobny profil bezpieczeństwa jak u dorosłych pacjentów (patrz punkty 5.1 i 5.2).

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

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

### 4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań zawiera substancję czynną pembrolizumab, która zapewnia efekt terapeutyczny tego produktu leczniczego oraz rekombinowaną berahialuronidazę alfa (wariant ludzkiej hialuronidazy PH20), enzym, powodujący czasowy i miejscowy rozkład hialuronianu. Hialuronian to polisacharyd znajdujący się w macierzy zewnątrzkomórkowej tkanki podskórnej. Aktywność rekombinowanej berahialuronidazy alfa prowadzi do zwiększonego rozproszenia i przenikania, co ułatwia podawanie produktów leczniczych podawanych jednocześnie podskórnie.

Mechanizm działania
Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
W badaniach klinicznych oceniono stosowanie pembrolizumabu podawanego dożylnie w dawkach wynoszących 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie u pacjentów z czerniakiem lub wcześniej leczonym NDRP. Na podstawie modelowania i symulacji zależności ekspozycji od dawki dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania w przypadku podawania w dawkach wynoszących 200 mg co 3 tygodnie, 2 mg/kg mc. co

3 tygodnie oraz 400 mg co 6 tygodni dla pembrolizumabu podawanego dożylnie w ramach zatwierdzonych schematów dawkowania.
Ekspozycje po podaniu podskórnym pembrolizumabu w dawkach 790 mg co 6 tygodni lub 395 mg co 3 tygodnie mieszczą się w zakresie ekspozycji po podaniu dożylnym dawek pembrolizumabu.

*Postać podskórna*

*Badanie MK-3475A-D77*
Badanie MK-3475A-D77 było randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, przeprowadzonym w celu porównania pembrolizumabu podawanego podskórnie z pembrolizumabem podawanym dożylnie, oba w skojarzeniu z chemioterapią, u pacjentów z przerzutowym, płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy nie otrzymali wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przerzutowego NDRP i u których nie stwierdzono aberracji genowych EGFR, ALK lub ROS1 guza. Badanie MK-3475A-D77 zostało zaprojektowane w celu oceny równoważności modelowo oszacowanego $AUC_{0\text{-}6tyg}$ w 1. cyklu i stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym $C_{trough}$ (cykl 3) pembrolizumabu podawanego podskórnie w porównaniu z pembrolizumabem podawanym dożylnie (pierwszorzędowy punkt końcowy). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych ([RECIST], wersja 1.1), oraz przeżycie całkowite (OS).

Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia; chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub pacjenci, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni. Randomizację stratyfikowano na podstawie stanu sprawności w skali ECOG (0 lub 1), typu histologicznego (płaskonabłonkowy w porównaniu z niepłaskonabłonkowym), PD-L1 TPS (< 50% w porównaniu z ≥ 50%), oraz regionu geograficznego (Azja Wschodnia w porównaniu z Ameryką Północną/Europą Zachodnią/Australią/Nową Zelandią w porównaniu z regionami reszty świata).

Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab w dawce 790 mg podskórnie co 6 tygodni z chemioterapią opartą na podwójnym schemacie z pochodnymi platyny lub pembrolizumab w dawce 400 mg dożylnie co 6 tygodni z chemioterapią opartą na podwójnym schemacie z pochodnymi platyny. Schematy chemioterapii w zależności od typu histologicznego były następujące:

- Niepłaskonabłonkowy NDRP: pemetreksed 500 mg/m$^2$ pc. oraz chemioterapia oparta na pochodnych platyny (cisplatyna 75 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min) podawane dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pemetreksed 500 mg/m$^2$ pc. podawany dożylnie co 3 tygodnie.
- Płaskonabłonkowy NDRP: karboplatyna w dawce AUC 6 mg/ml/min oraz taksan (paklitaksel 200 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu lub nab-paklitaksel 100 mg/m$^2$ pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu) podawany dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle.

Leczenie pembrolizumabem podawanym podskórnie lub pembrolizumabem podawanym dożylnie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 18 cykli (około 24 miesiące). Leczenie pembrolizumabem podawanym podskórnie lub pembrolizumabem podawanym dożylnie mogło zostać wznowione w przypadku wystąpienia kolejnej progresji choroby i podawane przez maksymalnie dodatkowe 9 cykli (około 1 rok). Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 6 tygodni do 18. tygodnia, co 9 tygodni do 45. tygodnia, a następnie co 12 tygodni.

Wśród 377 pacjentów uczestniczących w badaniu MK-3475A-D77 (251 pacjentów w grupie przyjmującej pembrolizumab podawany podskórnie i 126 pacjentów w grupie przyjmującej pembrolizumab podawany dożylnie) do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 65 lat (zakres: od 37 do 87 lat); 53% osób w wieku 65 lat lub starszych i 14% osób w wieku 75 lat lub starszych; 71% mężczyzn; 63% osób rasy białej, 29% osób rasy żółtej, 3% osób rasy czarnej, 4% osób rasy mieszanej; 31% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; 35% i 65% osób, u których w ocenie sprawności ECOG uzyskano wynik odpowiednio 0 lub 1. Dziewiętnaście procent pacjentów wykazywało ekspresję PD-L1 TPS ≥ 50%; u 34% występował typ histologiczny płaskonabłonkowy w tkance nowotworowej, a u 66% występował typ histologiczny niepłaskonabłonkowy w tkance nowotworowej; 9% miało w wywiadach występowanie przerzutów do mózgu.

Mediana czasu podawania pembrolizumabu podskórnie w dawce 790 mg wynosiła 2 minuty (zakres: od 1 do 12 minut).

Mediana czasu obserwacji wynosiła 8,6 miesiąca (zakres: od 0,2-16,4 miesiąca). W Tabeli 3 podsumowano wyniki oceny skuteczności dla ORR.

**Tabela 3: Wyniki oceny skuteczności w badaniu MK-3475A-D77**

| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab podawany podskórnie + chemioterapia oparta na podwójnym schemacie z pochodnymi platyny**<br><br>**n=251** | **Pembrolizumab podawany dożylnie + chemioterapia oparta na podwójnym schemacie z pochodnymi platyny**<br><br>**n=126** |
|---|---|---|
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*** | | |
| ORR† % (95% CI) | 45,4% (39,1; 51,8) | 42,1% (33,3; 51,2) |
| Różnica w ORR‡ (95% CI) | 3,5% (-7,0; 13,7) | |

* Analizy opisowe

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

‡ Różnica między grupą SC a IV; na podstawie stratyfikowanej metody Miettinena i Nurminena

*Postać dożylna*

*Czerniak*

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

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

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były PFS, oceniany za pomocą zintegrowanego systemu oceny radiologicznej i onkologicznej (ang. IRO, Integrated Radiology and Oncology Assessment), zgodnie z RECIST, 1.1 i OS. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: ORR i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 4 podsumowano główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów nieleczonych wcześniej ipilimumabem, które zebrano podczas analizy końcowej przeprowadzonej po okresie kontrolnym wynoszącym co najmniej 21 miesięcy. Na Rycinach 1 i 2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS, opracowane na podstawie wyników analizy końcowej.

**Tabela 4: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-006**

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

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

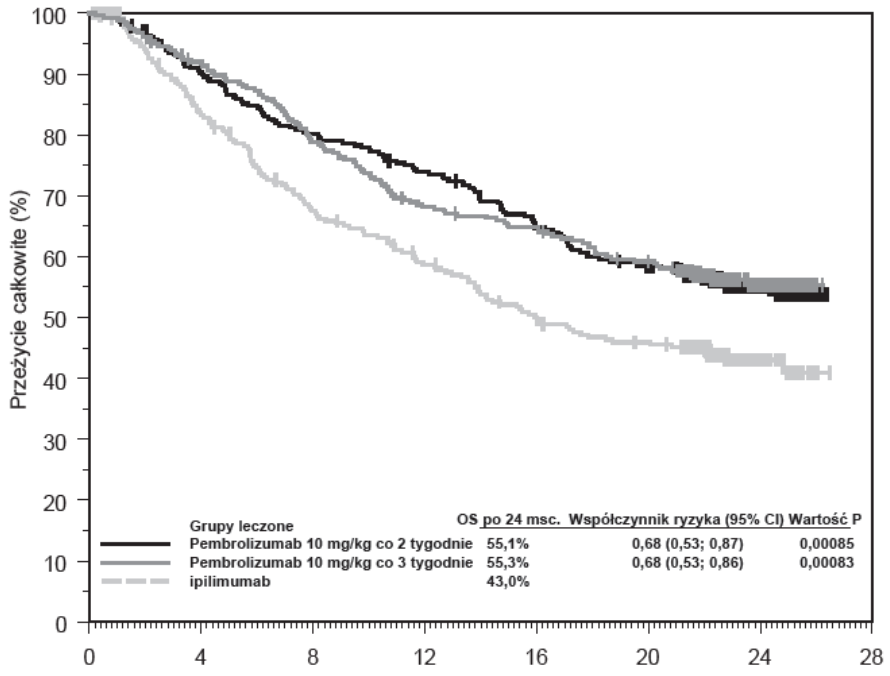
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

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

§ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

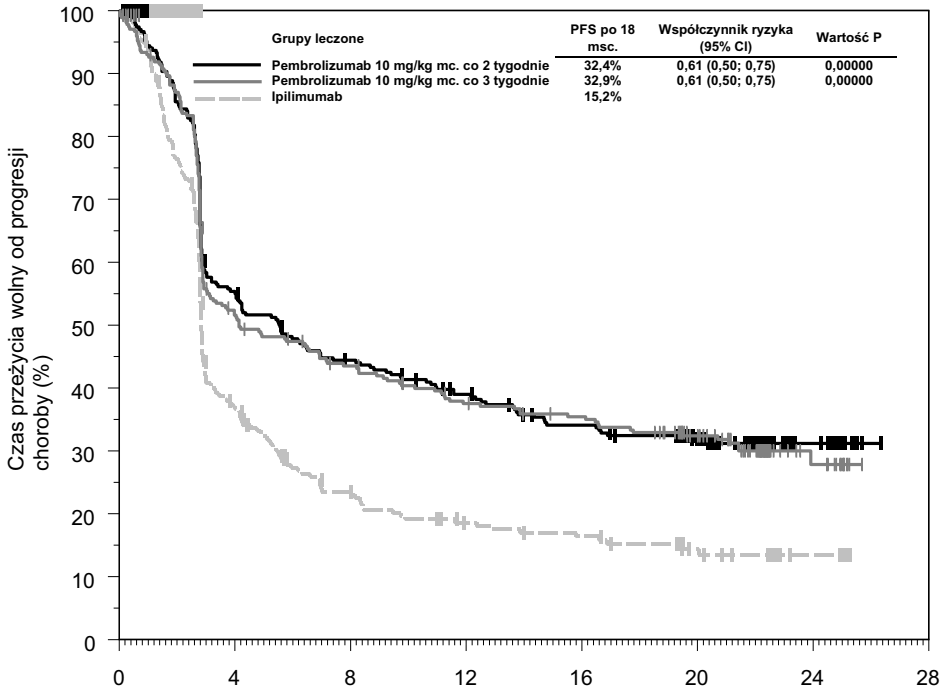
NA = niedostępne

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




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

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




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie: | 279 | 148 | 116 | 98 | 82 | 52 | 16 | 0 |
| Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie: | 277 | 136 | 111 | 91 | 84 | 60 | 13 | 0 |
| Ipilimumab: | 278 | 88 | 48 | 34 | 29 | 16 | 5 | 0 |

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w ocenie IRO zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 i przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 5 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów leczonych wcześniej ipilimumabem, które zebrano podczas analizy końcowej, a na Rycinie 3 umieszczono krzywą Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W obydwu grupach leczenia pembrolizumabem obserwowano lepsze wyniki w zakresie PFS w porównaniu z chemioterapią i nie stwierdzono różnic między dawkami pembrolizumabu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pembrolizumabem a chemioterapią podczas analizy końcowej przeżycia całkowitego, która nie została skorygowana o potencjalnie zakłócający efekt zmiany leczenia. Spośród pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia chemioterapią, 55% zmieniło leczenie i otrzymywało leczenie pembrolizumabem.

**Tabela 5: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-002**

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

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

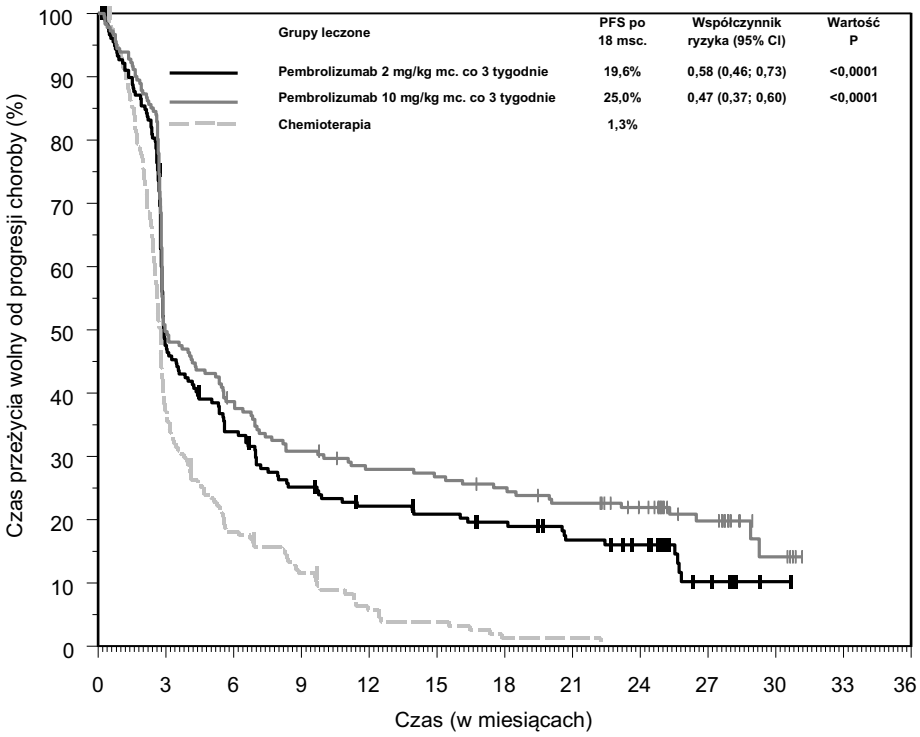
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Nieistotne statystycznie po korekcie uwzględniającej liczebność

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

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

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




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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w niezależnej ocenie zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: wskaźnik kontroli choroby (ang. DCR, disease control rate [z uwzględnieniem odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej i choroby stabilnej]), czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Odpowiedź na leczenie oceniana była w odstępach 12-tygodniowych.
W Tabeli 6 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów wcześniej leczonych lub nieleczonych ipilimumabem, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. na podstawie danych zebranych po okresie kontrolnym wynoszącym co najmniej 30 miesięcy dla wszystkich pacjentów.

**Tabela 6: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-001**

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

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

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

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

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

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

Wyniki uzyskane u pacjentów leczonych wcześniej ipilimumabem (n=84) i wcześniej nieleczonych ipilimumabem (n=52) otrzymujących pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie były podobne do obserwowanych u pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie.

*Analizy w podgrupach*

Status mutacji BRAF w czerniaku
Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-002 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z typem dzikim genu BRAF (n=414; 77%) lub z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=126; 23%); wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

**Tabela 7: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-002, z uwzględnieniem statusu mutacji BRAF**

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

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

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-006 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z typem dzikim genu BRAF (n=525; 63%), mutacją genu BRAF nieleczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=163; 20%) oraz mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=139; 17%); wyniki przedstawiono w Tabeli 8.

**Tabela 8: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-006, z uwzględnieniem statusu mutacji BRAF**

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

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

Status PD-L1 w czerniaku

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-002 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z pozytywnym statusem PD-L1 (ekspresja PD-L1 w ≥ 1% komórek guza i komórek immunologicznych związanych z guzem względem wszystkich zdolnych do życia komórek guza – wynik testu MEL) w porównaniu z pacjentami z negatywnym statusem PD-L1. Ekspresję PD-L1 oceniano retrospektywnie za pomocą testu immunohistochemicznego (ang. IHC, immunohistochemistry) z zastosowaniem przeciwciał 22C3 anty-PD-L1. Spośród pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji PD-L1 (79%), u 69% (n=294) wynik był dodatni, a u 31% (n=134) wynik był ujemny. W Tabeli 9 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności z uwzględnieniem ekspresji PD-L1.

**Tabela 9: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-002, z uwzględnieniem ekspresji PD-L1**

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

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

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-006 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z pozytywnym statusem PD-L1 (n=671; 80%) w porównaniu z pacjentami z negatywnym statusem PD-L1 (n=150; 18%). Spośród pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji PD-L1 (98%), u 82% wynik był dodatni, a u 18% wynik był ujemny. W Tabeli 10 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności z uwzględnieniem ekspresji PD-L1.

**Tabela 10: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-006, z uwzględnieniem ekspresji PD-L1**

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

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

Czerniak gałki ocznej

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

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było: oceniane przez badacza przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. RFS, recurrence-free survival) w całej populacji, przy czym RFS zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (przerzuty miejscowe, regionalne lub odległe) bądź zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. DMFS, distant metastasis-free survival) oraz OS w całej populacji. Przeżycie całkowite (OS) nie było oficjalnie ocenione w czasie przeprowadzania tej analizy. Badanie wstępnie wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie RFS (HR 0,65; 95% CI 0,46; 0,92; wartość p = 0,00658) u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo w zaplanowanej analizie etapowej. Wyniki zgłoszone z zaplanowanej analizy końcowej dotyczące RFS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 20,5 miesiąca przedstawiono w Tabeli 11. Uaktualnione wyniki dotyczące RFS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 38,5 miesiąca były zgodne z analizą końcową dla RFS u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,79) (patrz Rycina 4). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę dotyczącą DMFS (HR 0,64; 95% CI 0,47; 0,88; wartość p = 0,00292) u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo w zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 26,9 miesiąca. W Tabeli 11 i na Rycinie 5 przedstawiono wyniki zgłoszone z zaplanowanej analizy końcowej dotyczące DMFS z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 38,5 miesiąca.

**Tabela 11: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-716**

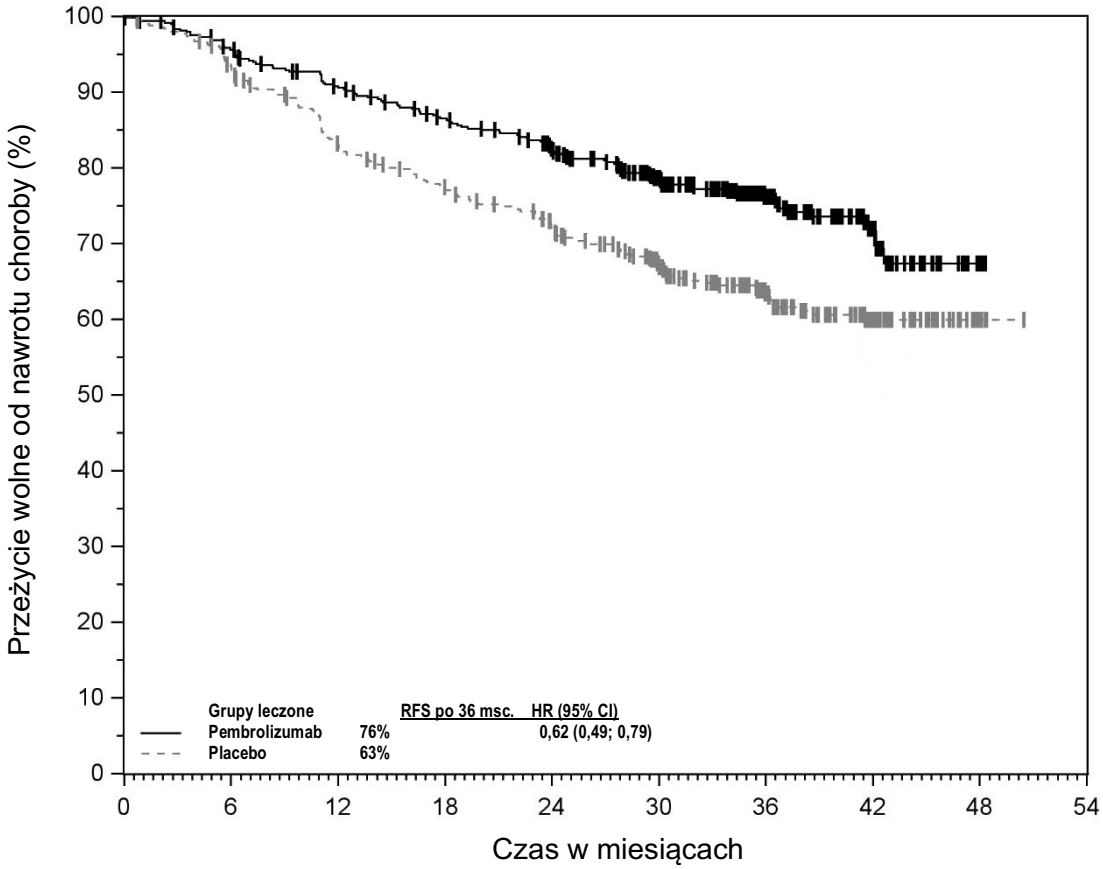
| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=487** | **Placebo n=489** |
|---|---|---|
| **RFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 72 (15%) | 115 (24%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (29,9; NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,61 (0,45; 0,82) | |
| Wartość p (stratyfikowany test log-rank)† | 0,00046 | |
| **DMFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 74 (15,2%) | 119 (24,3%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (NU; NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,59 (0,44; 0,79) | |

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

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

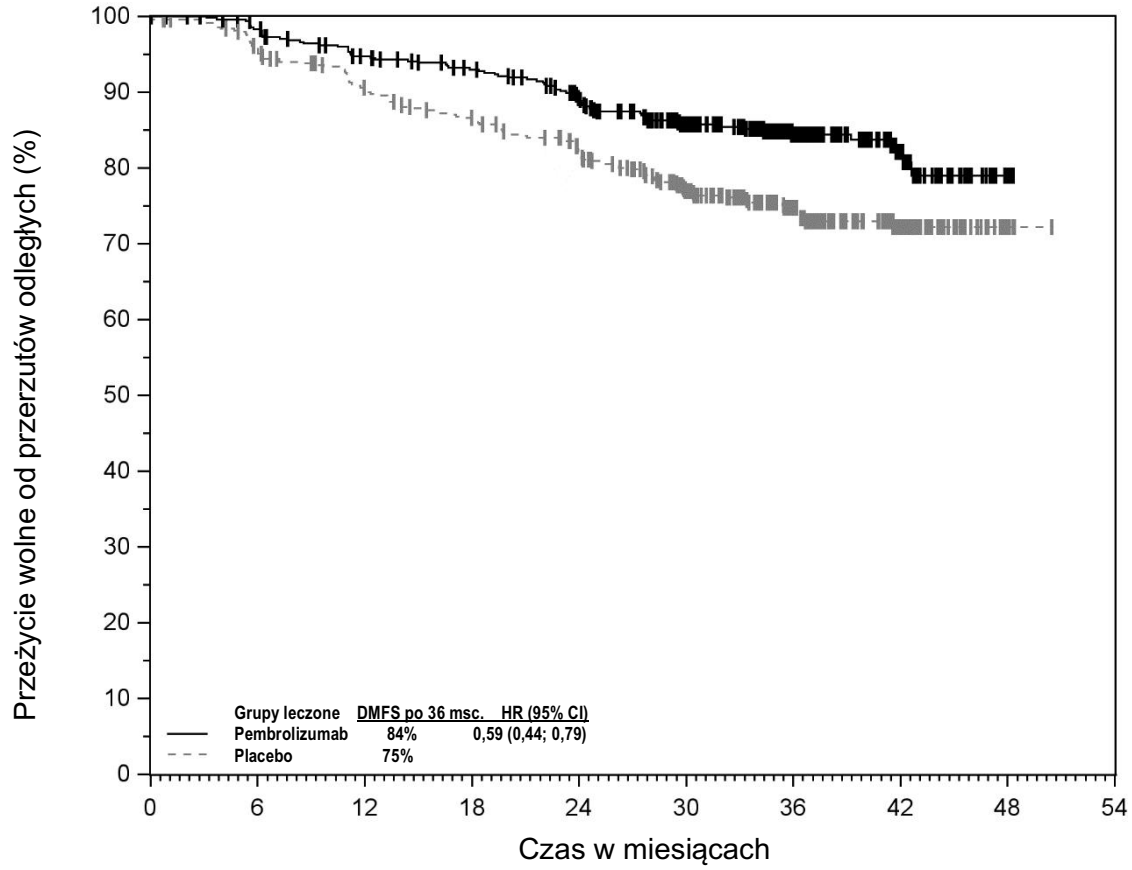
NU = nie uzyskano

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




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 487 | 457 | 426 | 400 | 371 | 300 | 173 | 62 | 4 | 0 |
| Placebo | 489 | 452 | 395 | 363 | 331 | 252 | 149 | 51 | 7 | 0 |

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




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 487 | 469 | 444 | 427 | 396 | 322 | 185 | 71 | 5 | 0 |
| Placebo | 489 | 463 | 427 | 402 | 372 | 287 | 176 | 62 | 7 | 0 |

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

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

pierwszej dawki pembrolizumabu przez okres pierwszych dwóch lat, następnie co 6 miesięcy od 3. do 5. roku badania, a potem co rok.

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

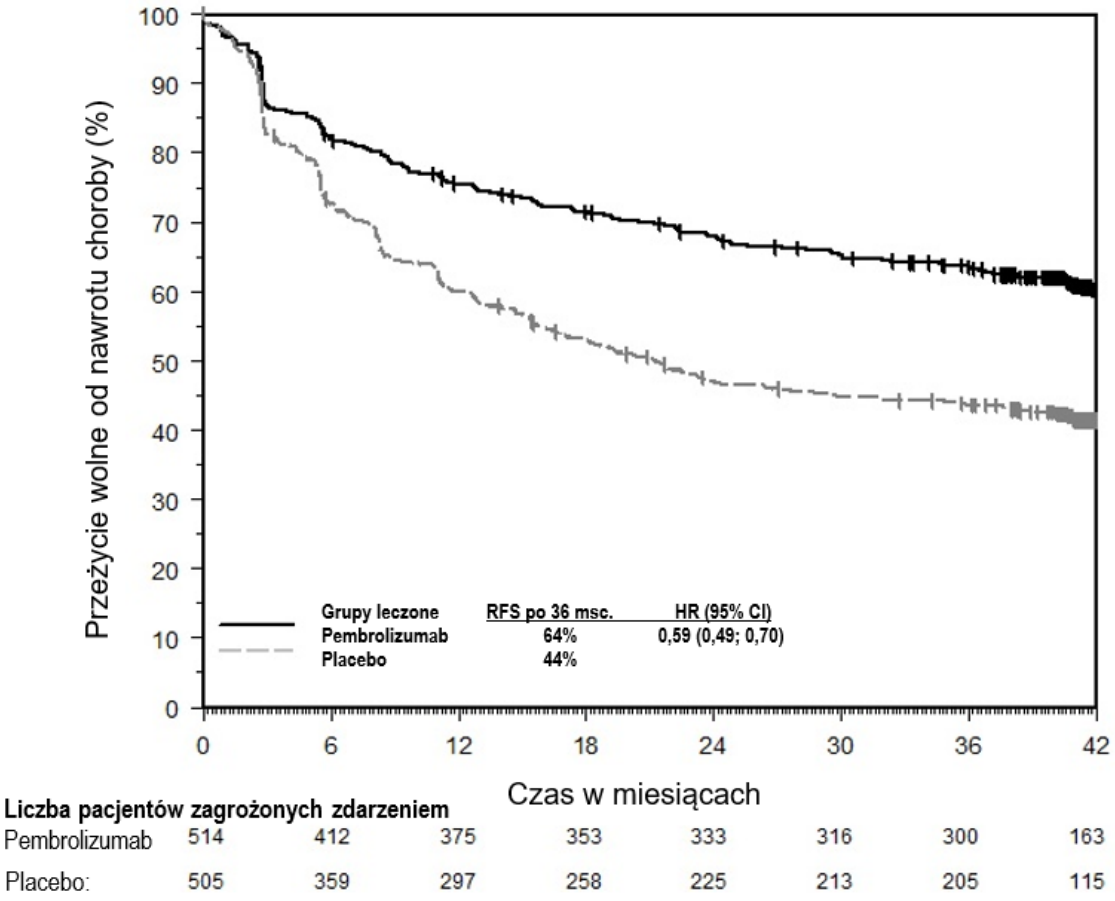
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: oceniany przez badacza RFS w całej populacji oraz w populacji z nowotworem z ekspresją PD-L1, przy czym RFS zdefiniowano, jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (przerzuty miejscowe, regionalne lub odległe) bądź zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były DMFS oraz OS w całej populacji oraz w populacji z nowotworem z ekspresją PD-L1. Przeżycie całkowite (OS) nie było oficjalnie ocenione w czasie przeprowadzania tych analiz. Badanie wstępnie wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie RFS (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; wartość p < 0,0001) u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo w zaplanowanej analizie etapowej. Zaktualizowane wyniki skuteczności z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 45,5 miesiąca przedstawiono w Tabeli 12 i na Rycinach 6 i 7.

**Tabela 12: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-054**

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

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

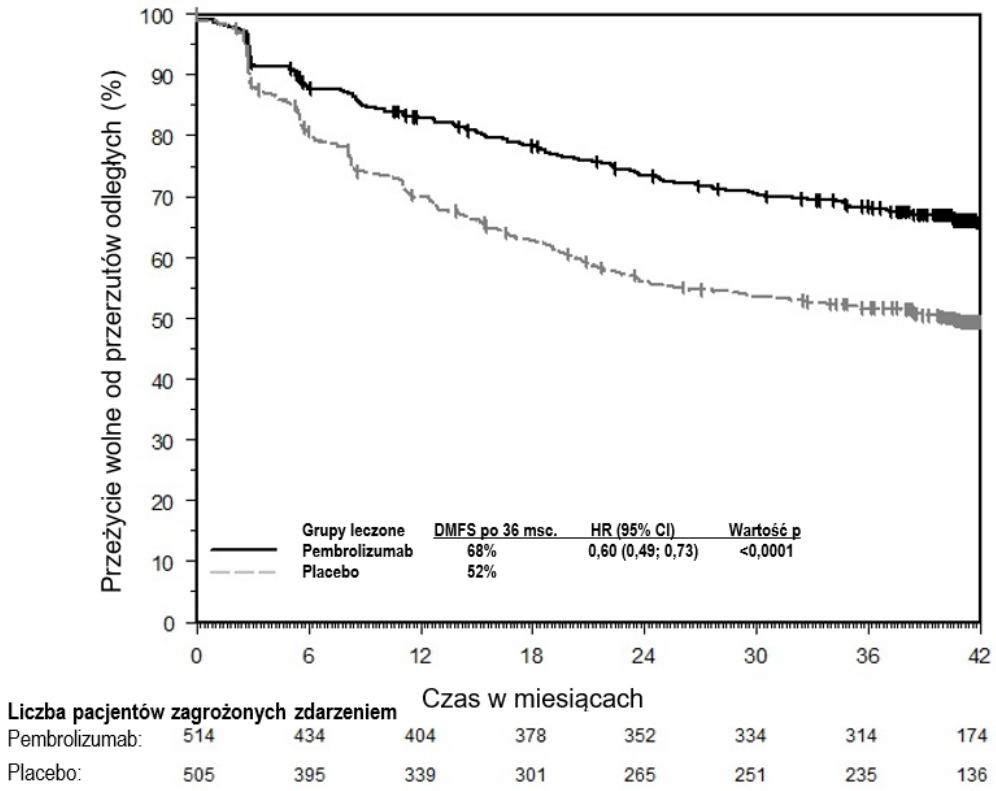
**Rycina 6: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-054 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 514 | 412 | 375 | 353 | 333 | 316 | 300 | 163 |
| Placebo: | 505 | 359 | 297 | 258 | 225 | 213 | 205 | 115 |

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




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

*Niedrobnokomórkowy rak płuca*
*Badanie KEYNOTE-671: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów leczonych neoadjuwantowo oraz adjuwantowo z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)*
Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny podawanymi w leczeniu neoadjuwantowym, i kontynuowane w monoterapii jako leczenie adjuwantowe badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu KEYNOTE-671 z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały pacjentów z wcześniej nieleczonym i resekcyjnym NDRP, z wysokim ryzykiem (stopień zaawansowania II, IIIA lub IIIB (N2) zgodnie z 8. wydaniem klasyfikacji AJCC) nawrotu, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. W celu włączenia do badania, testowanie w celu wykrycia aberracji genomowych w tkance nowotworowej lub czynników onkogennych nie było obowiązkowe.

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

guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w innym płacie po tej samej stronie co pierwotny rak płuc.

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

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

- grupa leczenia A: leczenie neoadjuwantowe pembrolizumabem w dawce 200 mg w dniu 1. w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 75 mg/m$^2$ pc. i pemetreksedem w dawce 500 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 4 cykle. Po leczeniu chirurgicznym, pembrolizumab podawano w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli.
- grupa leczenia B: leczenie neoadjuwantowe placebo w dniu 1. w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 75 mg/m$^2$ pc. i pemetreksedem w dawce 500 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 4 cykle. Po leczeniu chirurgicznym, placebo podawano co 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli.

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej. Leczenie pembrolizumabem lub placebo prowadzono do ukończenia leczenia (17 cykli), progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, nawrotu choroby w adjuwantowej fazie, progresji choroby u pacjentów, których nie poddano leczeniu chirurgicznemu lub których poddano niecałkowitej resekcji i weszli w adjuwantową fazę lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono na początku badania, w tygodniu 7. i w tygodniu 13. neoadjuwantowej fazy leczenia oraz w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem adjuwantowej fazy leczenia. Po rozpoczęciu adjuwantowej fazy leczenia, ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 16 tygodni do końca 3. roku, a następnie co 6 miesięcy.

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

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

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

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

Tabela 13 przedstawia główne kryteria oceny skuteczności według zaplanowanej analizy etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 29,8 miesiąca (zakres: od 0,4 do 62,0 miesięcy). Na Rycinach 8 i 9 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i EFS.

**Tabela 13: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-671**

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

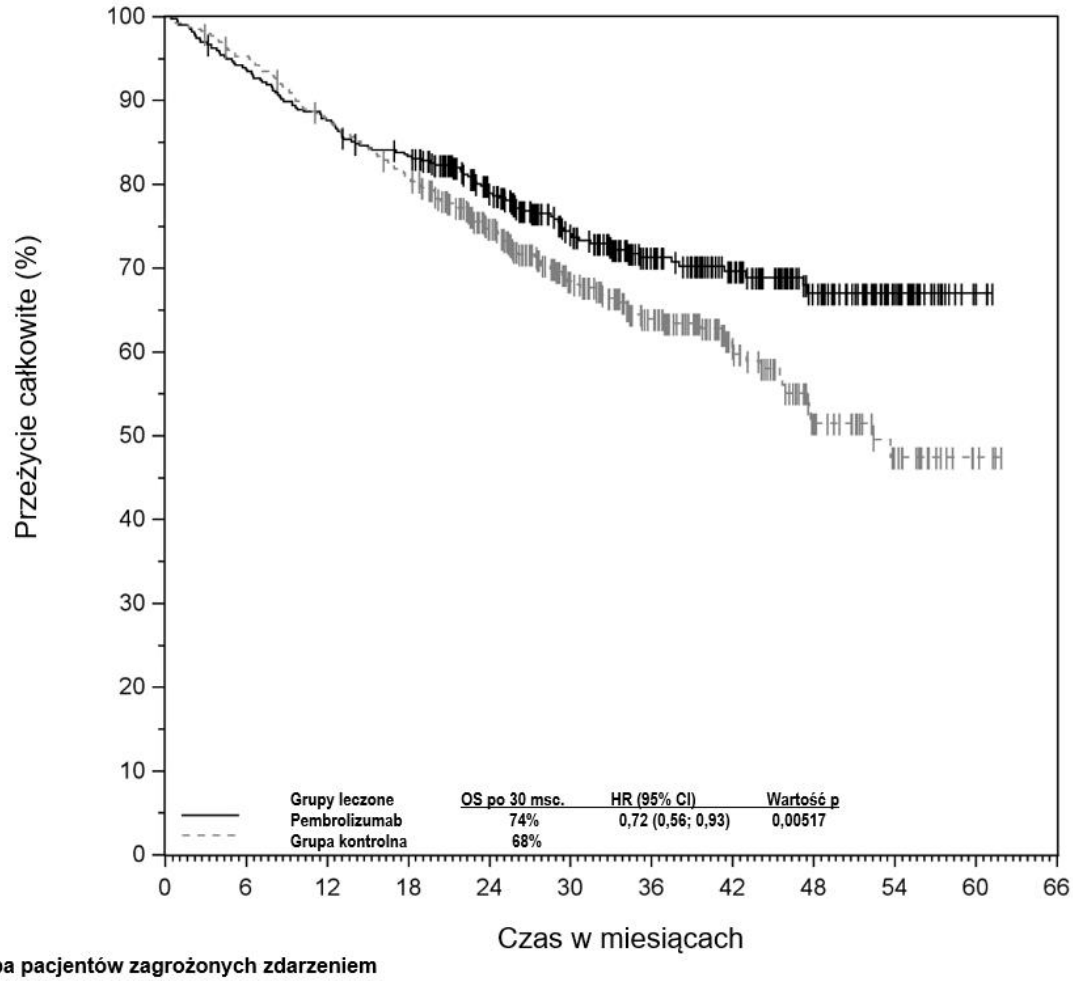
* Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

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

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

NU = nie uzyskano

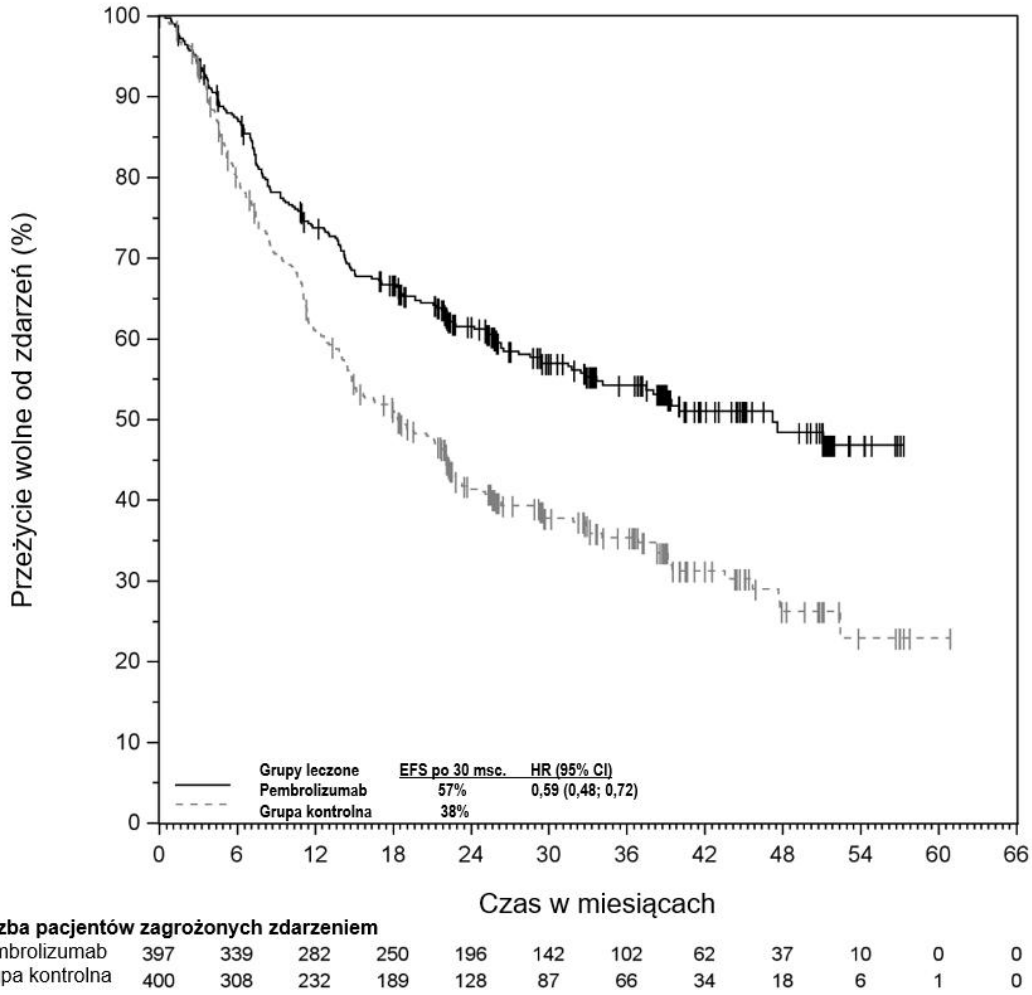
**Rycina 8: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-671 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 397 | 371 | 347 | 327 | 277 | 205 | 148 | 108 | 69 | 32 | 4 | 0 |
| Grupa kontrolna | 400 | 379 | 347 | 319 | 256 | 176 | 125 | 77 | 39 | 20 | 4 | 0 |

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




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

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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były oceniane przez badacza przeżycie wolne od choroby (ang. DFS, disease-free survival) w całej populacji oraz w populacji z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej, przy czym DFS zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (nawrót miejscowy/regionalny, przerzuty odległe), wtórnego nowotworu złośliwego lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były oceniane przez badacza DFS w populacji z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 1% w tkance nowotworowej oraz OS w całej populacji i w populacjach z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% i TPS ≥ 1% w tkance nowotworowej.

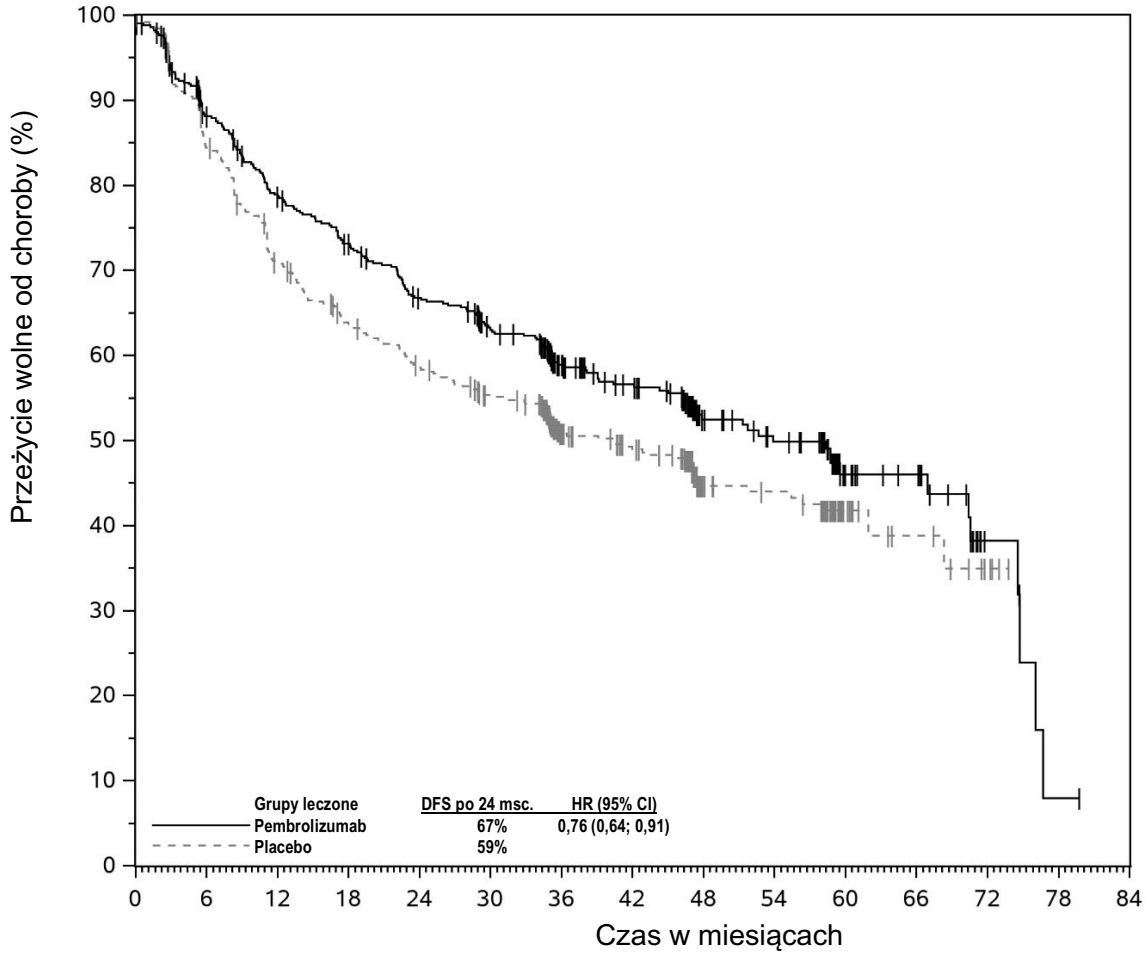
W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę DFS w całej populacji (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) w zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 32,4 miesiąca (zakres: od 0,6 miesiąca do 68 miesięcy) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu do pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo. Tabela 14 i Rycina 10 przedstawają wyniki oceny skuteczności u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową w końcowej analizie DFS przeprowadzonej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 46,7 miesiąca (zakres: od 0,6 miesiąca do 84,2 miesiąca). W czasie przeprowadzania tej analizy wyniki OS nie były jeszcze w pełni dojrzałe, przy czym tylko 58% zaplanowanych zdarzeń OS odnotowano w całej populacji. Eksploracyjna analiza OS wykazuje tendencję na korzyść pembrolizumabu w porównaniu z placebo, przy HR wynoszącym 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię adjuwantową.

**Tabela 14: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-091 u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową**

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

* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa

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




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

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). W Tabeli 15 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla całej populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Wyniki PFS i ORR są przedstawione na podstawie analizy etapowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 11 miesięcy. Wyniki OS są przedstawione na podstawie analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 25 miesięcy.

**Tabela 15: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-024**

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

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

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

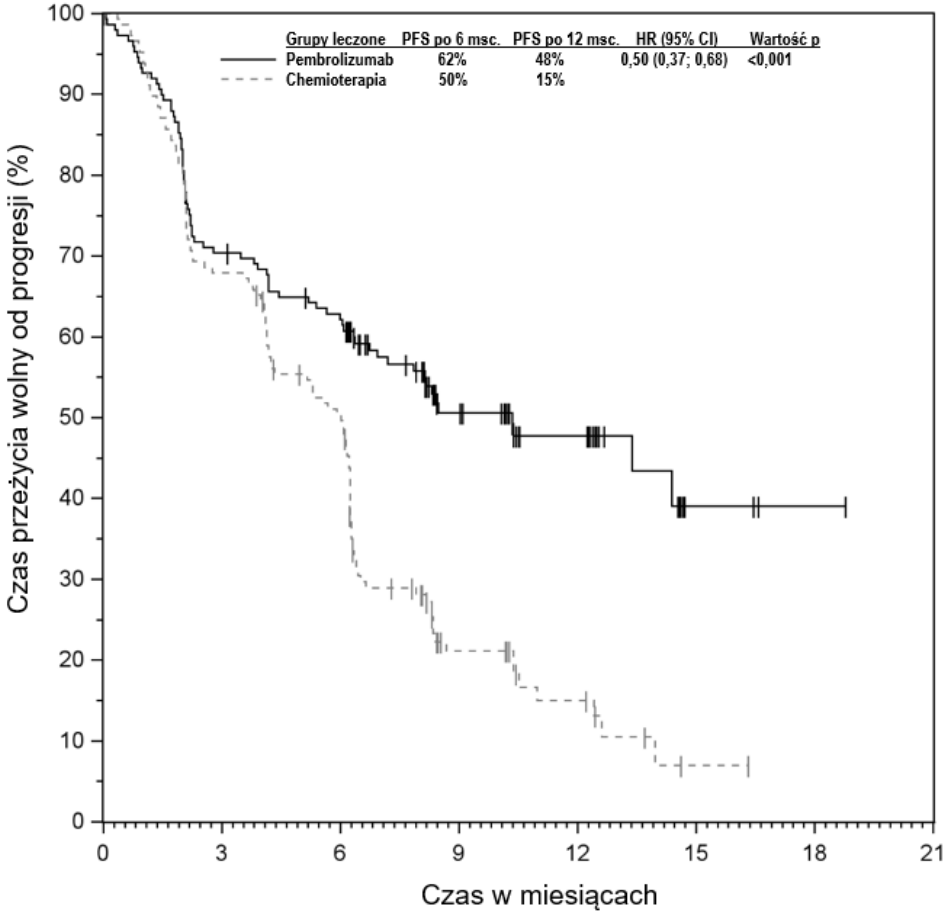
‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

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

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

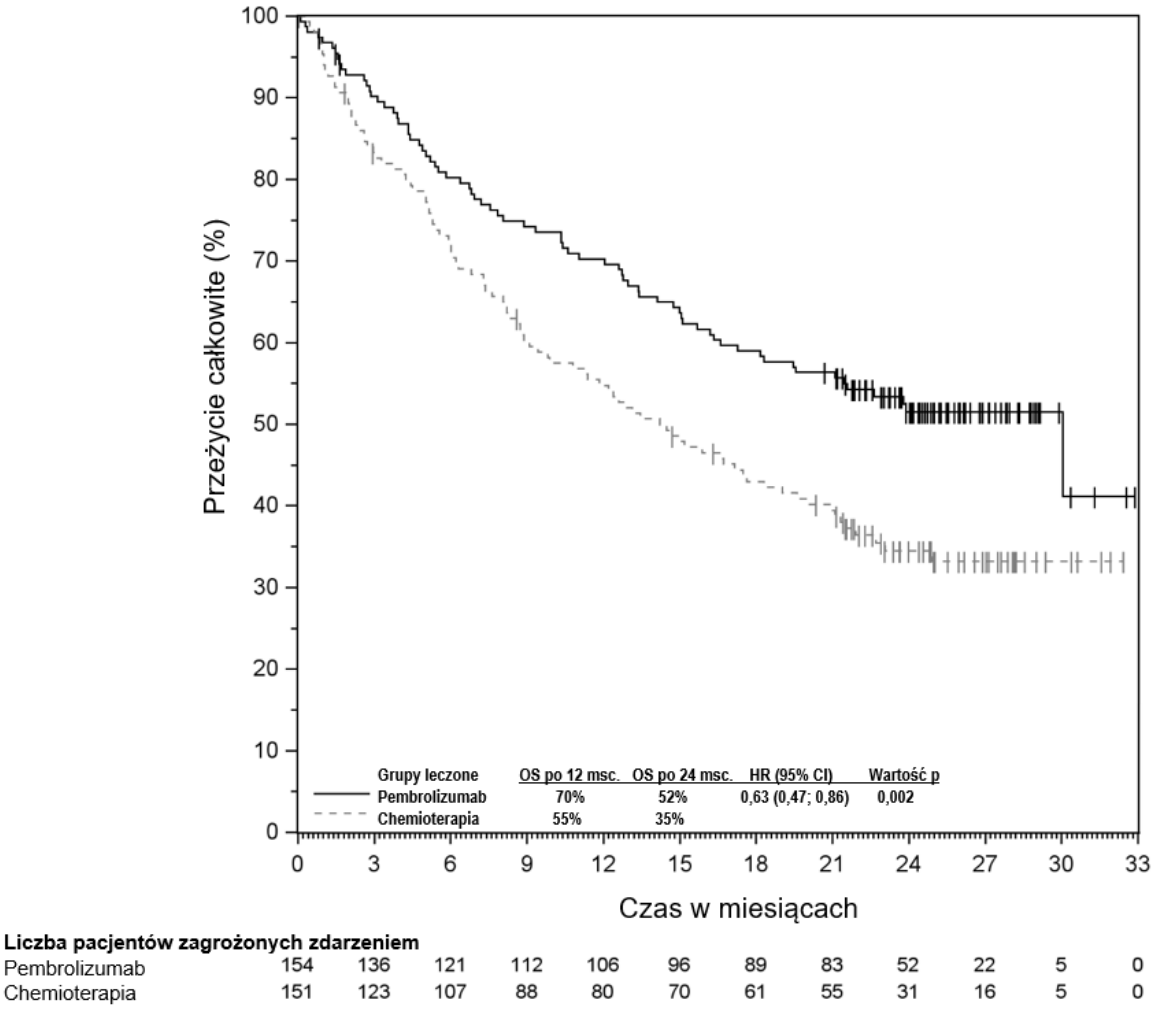
NA = niedostępne

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




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 154 | 104 | 89 | 44 | 22 | 3 | 1 | 0 |
| Chemioterapia | 151 | 99 | 70 | 18 | 9 | 1 | 0 | 0 |

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




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

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

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

Wśród 1274 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-042, 599 (47%) z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych dla tych 599 pacjentów należały:

mediana wieku 63 lata (45% osób w wieku 65 lat lub starszych); 69% mężczyzn; 63% osób rasy białej i 32% osób rasy żółtej; 17% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; i odpowiednio 31% oraz 69% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 i 1. Charakterystyka choroby to rak płaskonabłonkowy (37%) i niepłaskonabłonkowy (63%); stopień zaawansowania IIIA (0,8%); stopień zaawansowania IIIB (9%); stopień zaawansowania IV (90%); oraz leczone przerzuty w mózgu (6%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 i TPS ≥ 1% w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię (HR 0,82; 95% CI 0,71, 0,93 z analizy końcowej) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 i TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię. W Tabeli 16 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji z TPS ≥ 50% przeprowadzone na podstawie analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 15,4 miesiąca. Na Rycinie 13 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS dla populacji z TPS ≥ 50% sporządzoną na podstawie analizy końcowej.

**Tabela 16: Wyniki oceny skuteczności (PD-L1 TPS ≥ 50%) w badaniu KEYNOTE-042**

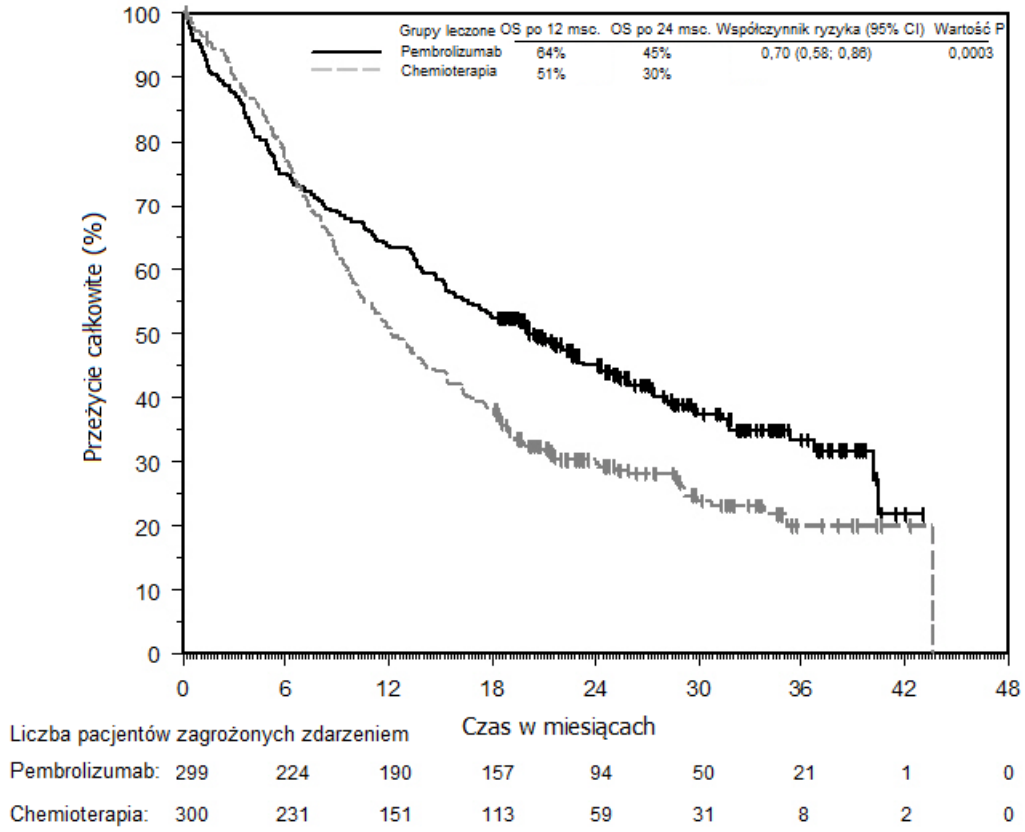
| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=299** | **Chemioterapia n=300** |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 180 (60%) | 220 (73%) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,70 (0,58; 0,86) | |
| Wartość p† | 0,0003 | |
| Mediana w miesiącach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

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

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

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

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




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

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

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

- pembrolizumab 200 mg z pemetreksedem 500 mg/m$^2$ pc. oraz (zależnie od wyboru badacza) cisplatyną w dawce 75 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5 mg/ml/min podawane dożylnie co 3 tygodnie w 4 cyklach leczenia, a następnie pembrolizumab 200 mg i pemetreksed 500 mg/m$^2$ pc. podawane dożylnie co 3 tygodnie (n=410).
- placebo z pemetreksedem 500 mg/m$^2$ pc. oraz (zależnie od wyboru badacza) cisplatyną w dawce 75 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5 mg/ml/min

podawane dożylnie co 3 tygodnie w 4 cyklach leczenia, a następnie placebo i pemetreksed 500 mg/m$^2$ pc. podawane dożylnie co 3 tygodnie (n=206).

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W Tabeli 17 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 14 i 15 przedstawiono krzywe Kaplana Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 18,8 miesiąca.

**Tabela 17: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-189**

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

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

† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

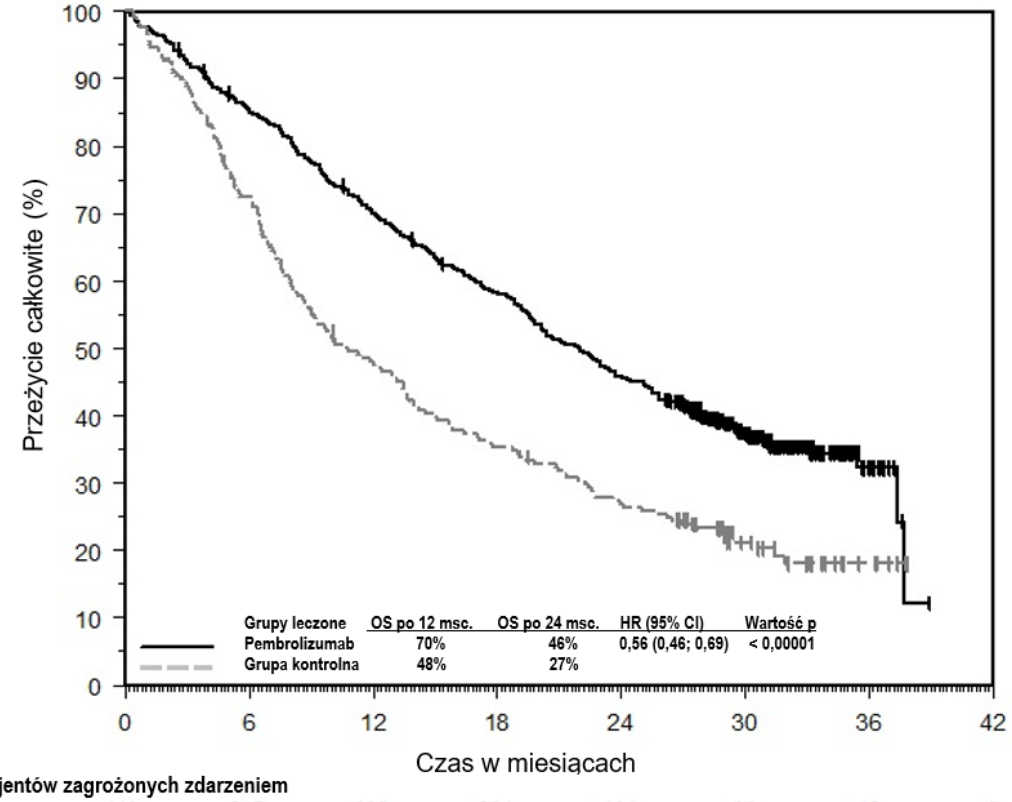
‡ Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

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

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

# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

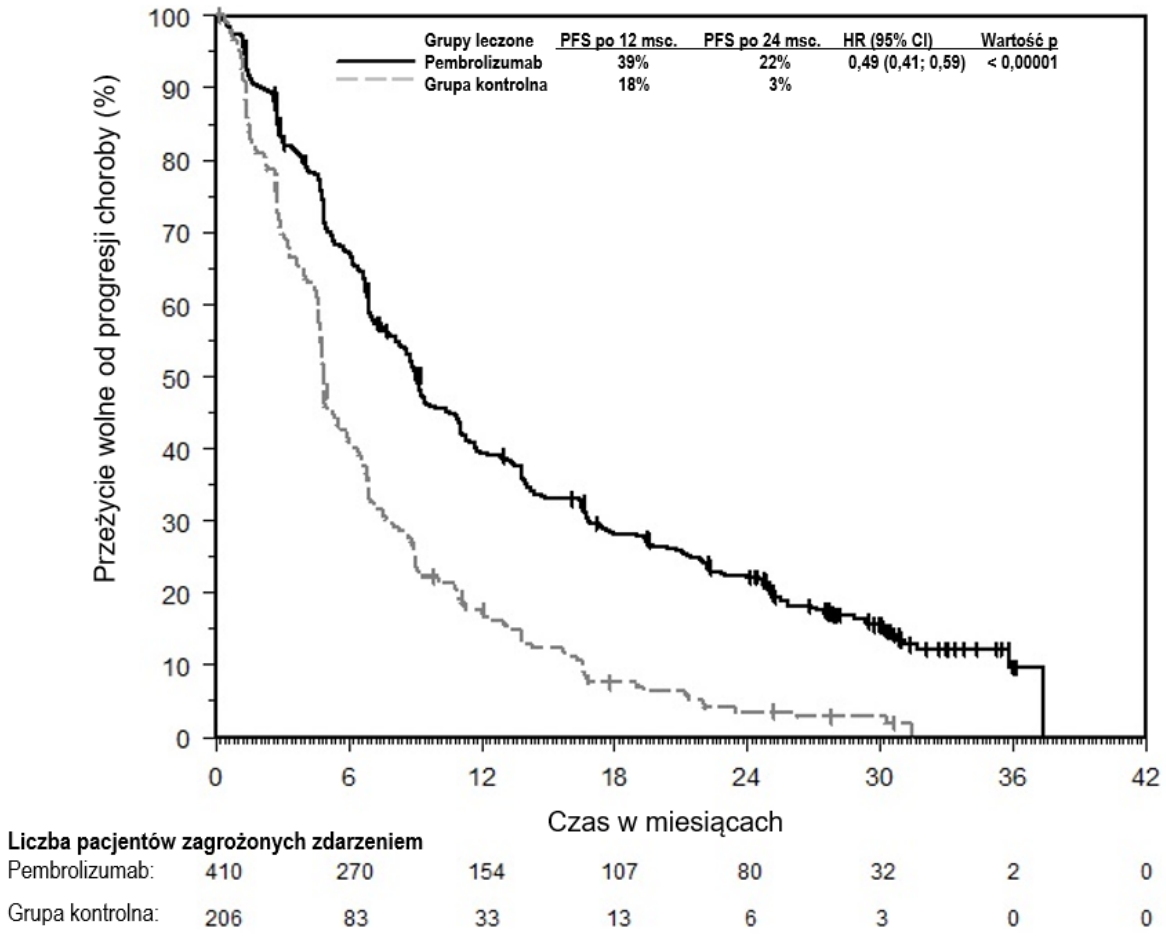
**Rycina 14: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-189 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab: | 410 | 347 | 283 | 234 | 184 | 86 | 12 | 0 |
| Grupa kontrolna: | 206 | 149 | 98 | 72 | 55 | 25 | 5 | 0 |

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




W badaniu KEYNOTE-189 analizę przeprowadzono u pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab w skojarzeniu: n=127 (31%) w porównaniu z chemioterapią: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab w skojarzeniu: n=128 (31%) w porównaniu z chemioterapią: n=58 (28%)] lub ≥ 50% [pembrolizumab w skojarzeniu: n=132 (32%) w porównaniu z chemioterapią: n=70 (34%)] (patrz Tabela 18).

**Tabela 18: Wyniki oceny skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w badaniu KEYNOTE-189***

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

* Oparte na wynikach analizy końcowej

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

W chwili przeprowadzania analizy końcowej, do badania KEYNOTE-189 włączono ogółem 57 pacjentów z NDRP w wieku ≥ 75 lat (35 w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 22 w grupie kontrolnej). W tej badanej podgrupie stwierdzono wartość

HR=1,54 [95% CI 0,76; 3,14] dla OS i HR=1,12 [95% CI 0,56; 2,22] dla PFS w przypadku stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu w porównaniu z chemioterapią. Dane dotyczące skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w tej populacji pacjentów są ograniczone.

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

Skuteczność pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem oceniano w badaniu KEYNOTE-407, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Głównymi kryteriami kwalifikacji do udziału w badaniu były występowanie płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, oraz brak wcześniejszego leczenia układowego choroby z przerzutami. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia; z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub pacjenci, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni. Randomizacja była stratyfikowana według ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS < 1% [ujemna] oraz TPS ≥ 1%), wyboru paklitakselu lub nab-paklitakselu przez badacza oraz regionu geograficznego (Azja Wschodnia oraz regiony poza Azją Wschodnią). Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia podawanego w infuzji dożylnej:

- pembrolizumab 200 mg i karboplatyna w dawce AUC 6 mg/ml/min w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle oraz paklitaksel w dawce 200 mg/m$^2$ w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle lub nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m$^2$ w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle, a następnie pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie. Pembrolizumab był podawany przed chemioterapią w dniu 1.;
- placebo i karboplatyna w dawce AUC 6 mg/ml/min w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle oraz paklitaksel w dawce 200 mg/m$^2$ w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle lub nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m$^2$ w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle, a następnie placebo co 3 tygodnie.

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

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

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

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

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

centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W Tabeli 19 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 16 i 17 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 14,3 miesiąca.

**Tabela 19: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-407**

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

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

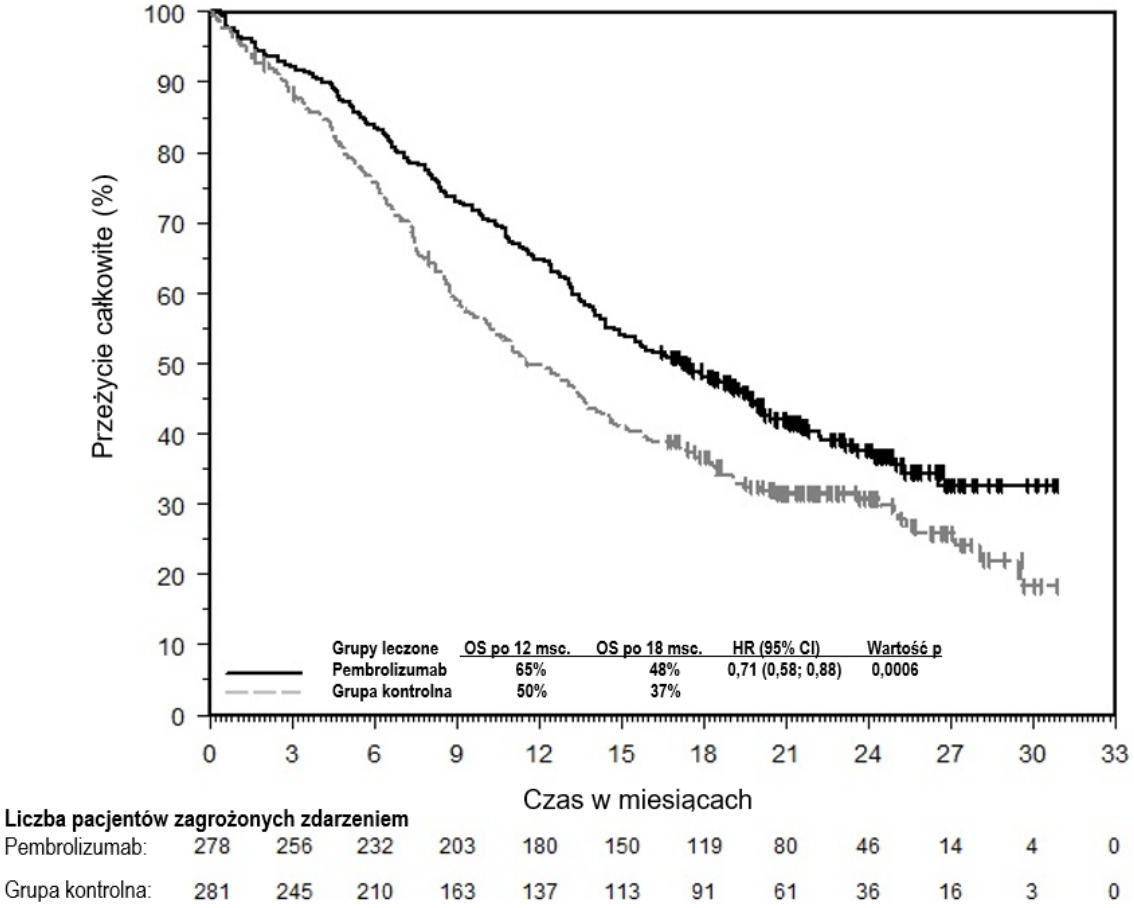
[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

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

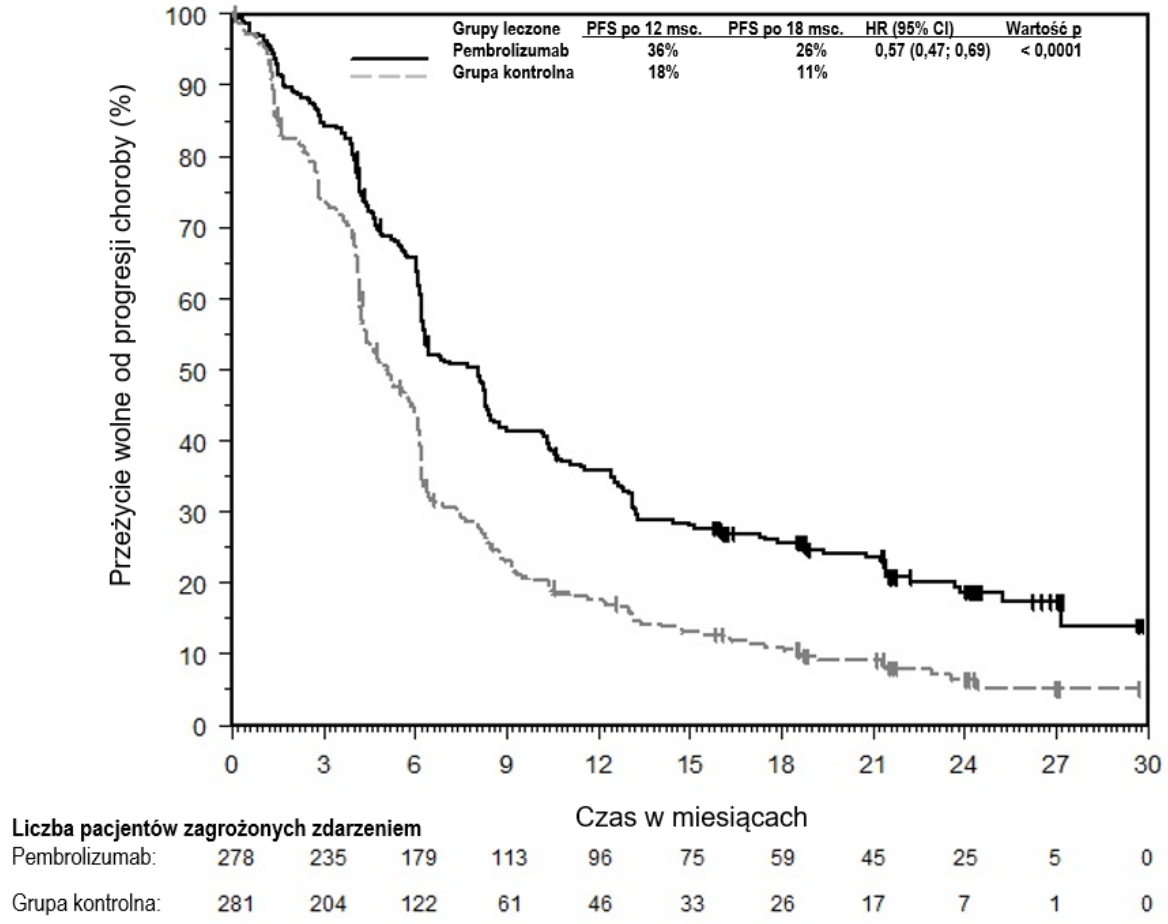
[§] Na podstawie metody Miettinena i Nurminena

[¶] Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

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



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




W badaniu KEYNOTE-407 analizę przeprowadzono u pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=95 (34%) w porównaniu z placebo z chemioterapią: n=99 (35%)], TPS 1-49% [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=103 (37%) w porównaniu z placebo z chemioterapią: n=104 (37%)] lub TPS ≥ 50% [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=73 (26%) w porównaniu z placebo z chemioterapią: n=73 (26%)] (patrz Tabela 20).

**Tabela 20: Wyniki oceny skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w badaniu KEYNOTE-407***

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

* Oparte na wynikach analizy końcowej

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

W chwili przeprowadzania analizy końcowej, do badania KEYNOTE-407 włączono ogółem 65 pacjentów z NDRP w wieku ≥ 75 lat (34 w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 31 w grupie kontrolnej). W tej badanej podgrupie stwierdzono wartość

HR=0,81 [95% CI 0,43; 1,55] dla OS i HR=0,61 [95% CI 0,34; 1,09] dla PFS oraz ORR wynoszący 62% i 45% w przypadku stosowania pembrolizumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z chemioterapią. Dane dotyczące skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w tej populacji pacjentów są ograniczone.

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

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

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. BICR, blinded independent central review) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 21 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla całej populacji (TPS ≥ 1%) i dla pacjentów z TPS ≥ 50%, a Rycina 18 przestawia krzywą Kaplana-Meiera dla OS (TPS ≥ 1%) na podstawie analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 42,6 miesiąca.

**Tabela 21: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. u leczonych wcześniej pacjentów z NDRP w badaniu KEYNOTE-010**

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

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

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

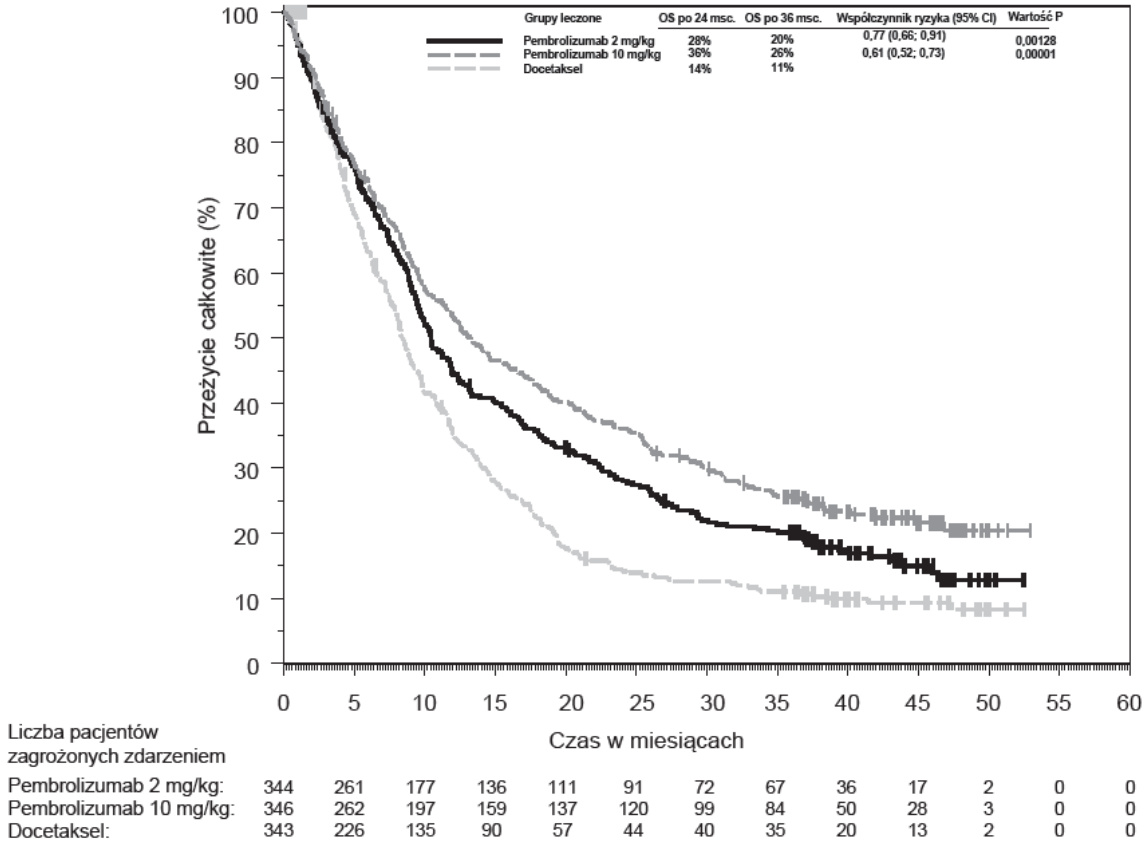
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

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

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

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

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




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

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

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

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

*Złośliwy międzybłoniak opłucnej*
*Badanie KEYNOTE-483: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentów z nieleczonym, nieoperacyjnym, zaawansowanym lub z przerzutami złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (MPM)*
Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniano w badaniu KEYNOTE-483, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie. Główne kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu były następujące: nieoperacyjny zaawansowany lub z przerzutami MPM bez wcześniejszego leczenia układowego choroby zaawansowanej/z przerzutami. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 3 lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie podtypu histologicznego (nabłonkowaty w porównaniu z nienabłonkowatym). Pacjentów losowo przydzielono (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia; wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej:

- pembrolizumab w dawce 200 mg z pemetreksedem w dawce 500 mg/m$^2$ pc. oraz cisplatyną w dawce 75 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5-6 mg/ml/min w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli, a następnie pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=222). Pembrolizumab był podawany przed chemioterapią w dniu 1.;
- pemetreksed w dawce 500 mg/m$^2$ pc. oraz cisplatyna w dawce 75 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyna w dawce AUC 5-6 mg/ml/min w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli (n=218).

Leczenie pembrolizumabem prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, na podstawie oceny badacza zgodnie ze zmodyfikowanymi kryterami RECIST, wersja 1.1 dla międzybłoniaka (mRECIST), wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 6 tygodni przez 18 tygodni, a następnie co 12 tygodni.

Wśród 95 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-483, u których występował typ histologiczny nienabłonkowaty, do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 71 lat (zakres: od 48 do 85 lat), przy czym 76% osób w wieku 65 lat lub starszych; 83% mężczyzn; 85% osób rasy białej, 15% osób rasy niezgłoszonej lub nieznanej; 1% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego oraz 44% i 56% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 lub 1.

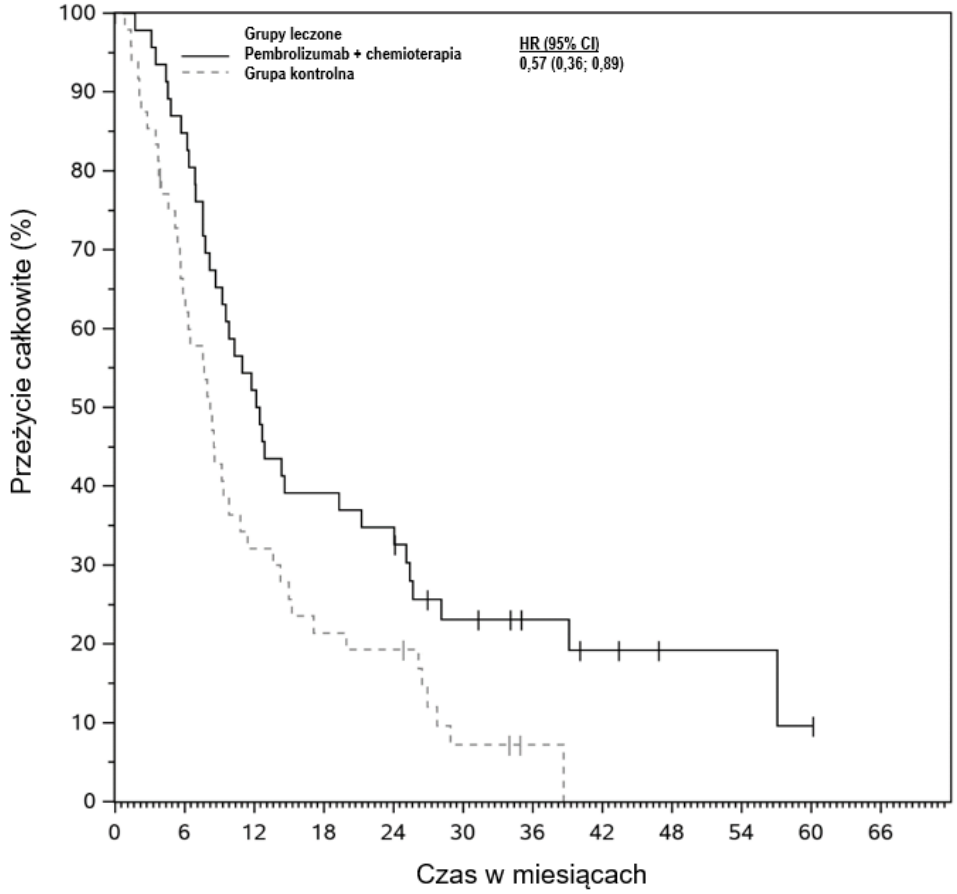
Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były PFS, ORR i DoR, oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami mRECIST. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w całej populacji w zakresie OS [HR 0,79; 95% CI 0,64; 0,98; wartość p 0,0162] i PFS [HR 0,80; 95% CI 0,65; 0,99; wartość p 0,0194] podczas analizy końcowej oraz ORR [52% (95% CI, 45; 59) w porównaniu z 29% (95% CI, 23; 35) wartość p < 0,00001] w analizie etapowej u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z pacjentami losowo przydzielonymi do grupy otrzymującej tylko chemioterapię. W Tabeli 22 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 19 i 20 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 9,8 miesiąca (zakres: od 0,9 do 60,3 miesiąca) u pacjentów z nienabłonkowatym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

**Tabela 22: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-483 u pacjentów z nienabłonkowatym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie + pemetreksed + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=46) | Pemetreksed + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=49) |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 37 (80%) | 44 (90%) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,57 (0,36; 0,89) | |
| Mediana w miesiącach† (95% CI) | 12,3 (8,7; 21,2) | 8,2 (5,8; 9,8) |
| **PFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 36 (78%) | 38 (78%) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,47 (0,29; 0,77) | |
| Mediana w miesiącach† (95% CI) | 7,1 (4,5; 9,8) | 4,5 (4,0; 6,4) |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR % (95% CI)‡ | 41% (27; 57) | 6% (1; 17) |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie†** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 11,1 (1,3+; 38,9+) | 4,0 (2,4+; 5,2) |

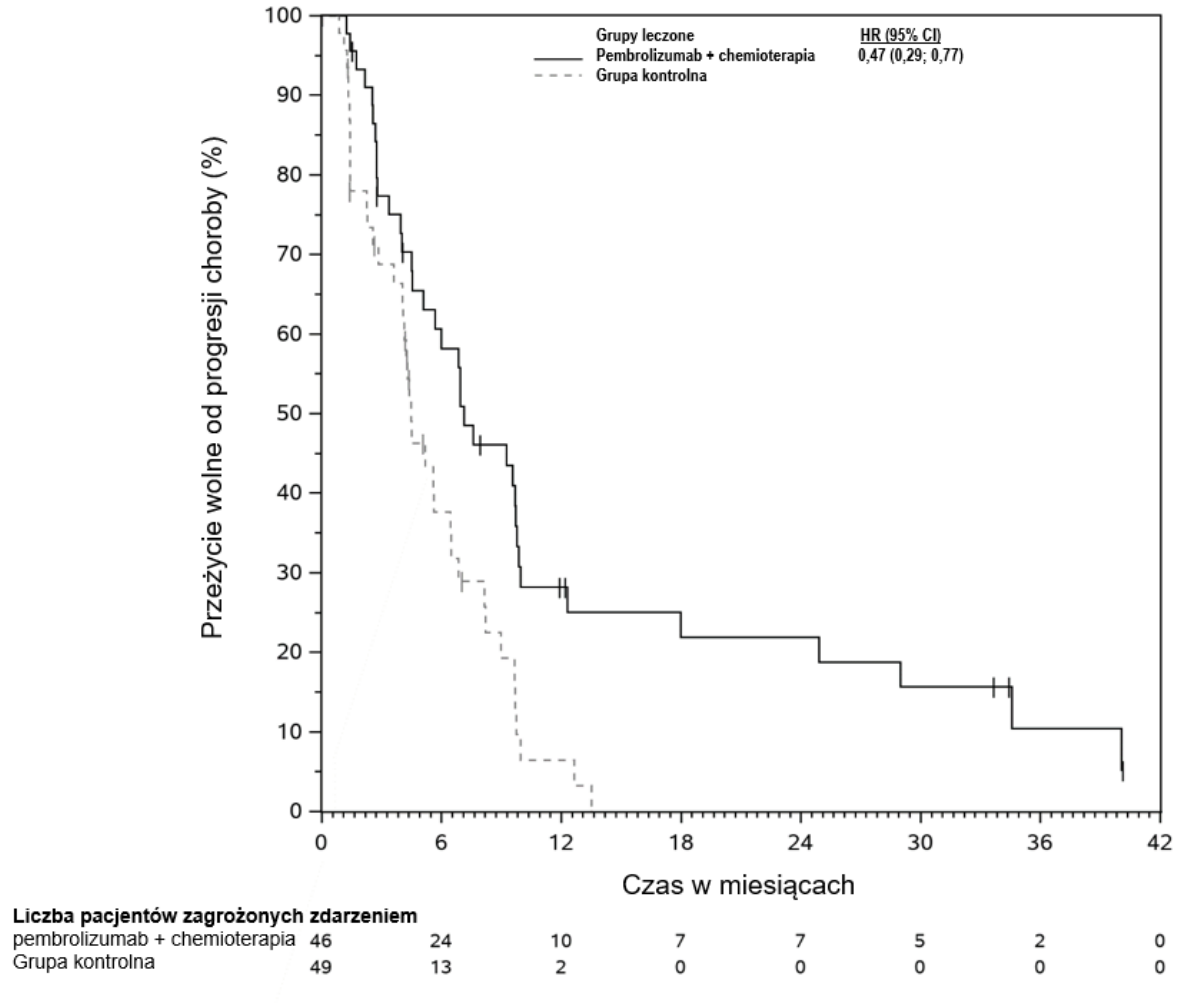
* Na podstawie modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem, jako współzmienną
† Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych
‡ Na podstawie dokładnej metody danych dwumianowych

**Rycina 19: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z nienabłonkowatym MPM w badaniu KEYNOTE-483**




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pembrolizumab + chemioterapia | 46 | 39 | 24 | 18 | 16 | 9 | 6 | 4 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Grupa kontrolna | 49 | 30 | 15 | 10 | 9 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Rycina 20: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z nienabłonkowatym MPM w badaniu KEYNOTE-483**




*Klasyczny chłoniak Hodgkina*

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

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

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

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

miejsce w 12. tygodniu.

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

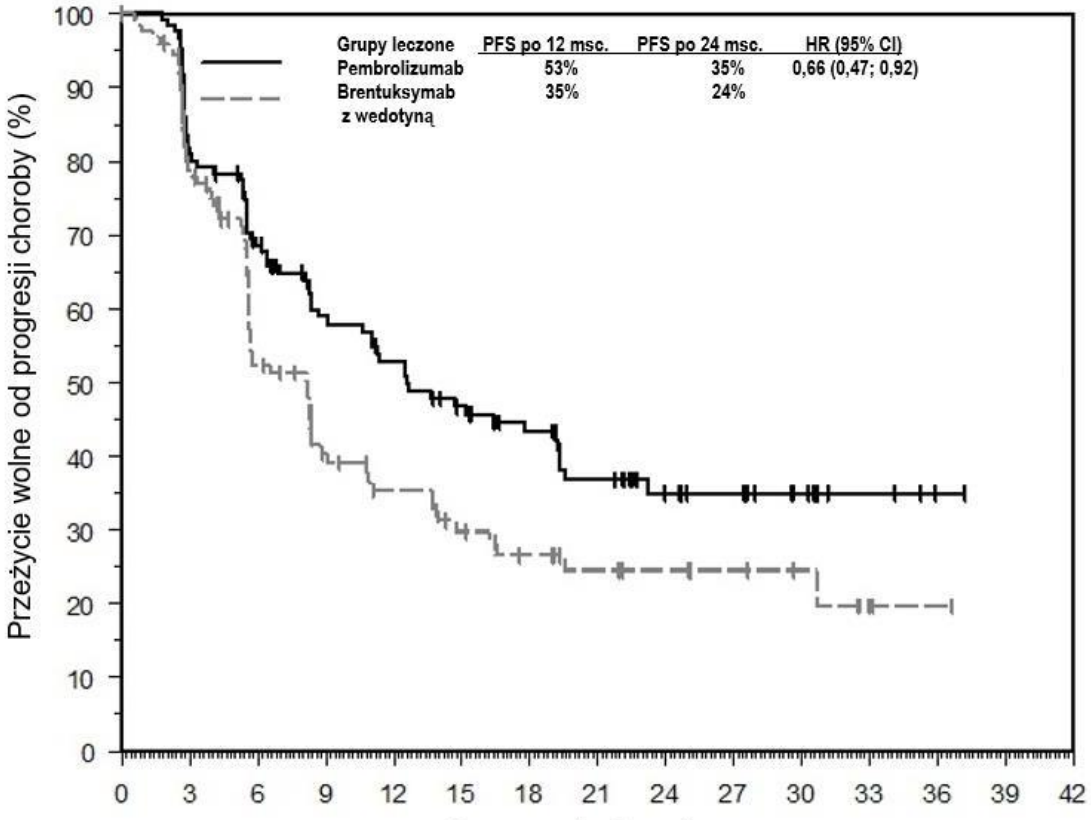
Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), a drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), obydwa ocenione na podstawie niezależnej analizy centralnej według zmienionych kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 roku. Dodatkowy pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności – przeżycie całkowite (OS), nie był oficjalnie oceniany w czasie przeprowadzania tej analizy. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) mediana czasu trwania obserwacji u 151 pacjentów leczonych pembrolizumabem wynosiła 24,9 miesiąca (zakres: od 1,8 miesiąca do 42,0 miesięcy). Wyniki wstępnej analizy dla PFS wykazały wartość HR wynoszącą 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88) z jednostronną wartością p wynoszącą 0,0027. ORR wyniósł 66% dla pembrolizumabu w porównaniu z 54% dla standardowego leczenia z wartością p wynoszącą 0,0225. Wyniki oceny skuteczności dla podgrupy podsumowano w Tabeli 23. Wyniki oceny skuteczności w tej podgrupie były zgodne z populacją wyodrębnioną zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Na Rycinie 21 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w tej podgrupie.

**Tabela 23: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-204 u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu przeszczepienia przed włączeniem do badania lub po niepowodzeniu dwóch lub więcej wcześniejszych terapii, którzy nie kwalifikowali się do ASCT**

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

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano najlepszą odpowiedź ogółem jako odpowiedź całkowitą lub częściową
¶ Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

**Rycina 21: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-204 u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu przeszczepienia przed włączeniem do badania lub po niepowodzeniu dwóch lub więcej wcześniejszych terapii, którzy nie kwalifikowali się do ASCT**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab: | 124 | 94 | 76 | 59 | 52 | 43 | 36 | 28 | 17 | 14 | 9 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Brentuksymab z wedotyną: | 125 | 85 | 52 | 34 | 26 | 20 | 15 | 12 | 9 | 7 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 |

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

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

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-087 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 35 lat (9% osób w wieku 65 lat lub starszych); 54% mężczyzn; 88% osób rasy białej; oraz odpowiednio 49% i 51% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 lub 1. Średnia liczba linii terapii stosowanej wcześniej

w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina wynosiła 4 (zakres: od 1 do 12). Oporność na co najmniej jedną stosowaną wcześniej terapię stwierdzono u 81% pacjentów, w tym u 34% pacjentów stwierdzono oporność na terapię pierwszego rzutu. ASCT wykonano u 61% pacjentów, a 38% nie zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia; u 17% nie stosowano wcześniej brentuksymabu z wedotyną, natomiast 37% pacjentów poddano wcześniej radioterapii. Podtypy choroby: o typie stwardnienia guzkowego 81%, postać mieszanokomórkowa 11%, bogata w limfocyty 4% i uboga w limfocyty 2%.

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

Pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności (ORR i CRR) oceniano na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 r. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas trwania odpowiedzi, PFS i OS. Odpowiedź w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013 oceniano, odpowiednio, co 12 i 8 tygodni, przy czym pierwsza planowana ocena po rozpoczęciu badania miała miejsce w 12. tygodniu. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 24.

**Tabela 24: Wyniki oceny skuteczności w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013**

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

* Mediana czasu trwania obserwacji 62,9 miesiąca

† Mediana czasu trwania obserwacji 52,8 miesiąca

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

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

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

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

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

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

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

Skuteczność leczenia u pacjentów w podeszłym wieku

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

*Rak urotelialny*

*Badanie KEYNOTE-B15: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z enfortumabem wedotyny w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym pacjentów z MIBC, którzy kwalifikują się do chemioterapii zawierającej cisplatynę*

Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie kontynuowanym po radykalnej cystektomii jako leczenie adjuwantowe, oceniano w badaniu KEYNOTE-B15, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonym u pacjentów z MIBC. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały wcześniej nieleczonych pacjentów z MIBC w stopniu cT2-T4aN0M0 lub cT1-T4aN1M0, którzy kwalifikowali się do leczenia cisplatyną oraz kwalifikowali się do radykalnej cystektomii (ang. RC, radical cystectomy) i limfadenektomii miedniczej (ang. PLND, pelvic lymph node dissection), niezależnie od statusu PD-L1. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano według stopnia zaawansowania guza (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), łącznego wyniku pozytywnego z PD-L1 (CPS ≥ 10 vs. CPS < 10) oraz regionu geograficznego (Stany Zjednoczone vs. Unia Europejska vs. reszta świata). Pacjentów zrandomizowano (w stosunku 1:1) do następujących grup otrzymujących leczenie; wszystkie badane produkty lecznicze podawano we wlewie dożylnym.

- pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (n=405): w leczeniu neoadjuwantowym pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 minut w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu, przez 4 cykle. Po RC i PLND, w leczeniu adjuwantowym pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 minut w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 13 cykli oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu przez 5 cykli.
- gemcytabina i cisplatyna (n=403): w leczeniu neoadjuwantowym gemcytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. w dniach 1. i 8 oraz cisplatyna w dawce 70 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu, przez 4 cykle. Po RC i PLND, następuje obserwacja.

Leczenie kontynuowano do czasu zakończenia podawania badanych produktów leczniczych, progresji choroby uniemożliwiającej przeprowadzenie RC i PLND, niewykonania RC i PLND lub odmowy ich wykonania, nawrotu choroby w fazie adjuwantowej lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano na początku badania, w ciągu 5 tygodni przed RC i PLND oraz 6 tygodni po radykalnej cystektomii. Po RC i PLND ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano co 12 tygodni przez okres do 2 lat, a następnie co 24 tygodnie.

Do cech charakterystycznych badanej populacji należały: mediana wieku wynosiła 66 lata; 81% stanowili mężczyźni; 80% osób było rasy białej; 57% osób miało CPS ≥ 10, a 43% miało CPS < 10; 78% miało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG równy 0, a 22% miało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG równy 1; 19% miało T2N0, 73% T3/T4aN0, a 8% T1-T4aN1. U osiemdziesięciu dziewięciu procent pacjentów stwierdzono raka urotelialnego w badaniu histopatologicznym; u 4,8% raka urotelialnego ze zróżnicowaniem płaskonabłonkowym, u 2,6% raka urotelialnego ze zróżnicowaniem gruczołowym, a u 3,1% raka urotelialnego o innym typie zróżnicowania histologicznego.

Łącznie radykalną cystektomię wykonano u 351 (87%) pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz u 361 (90%) pacjentów w grupie otrzymującej gemcytabinę i chemioterapię opartą na cisplatynie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był EFS oceniany na podstawie BICR. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: wskaźnik pCR oceniany na podstawie BICR oraz OS.

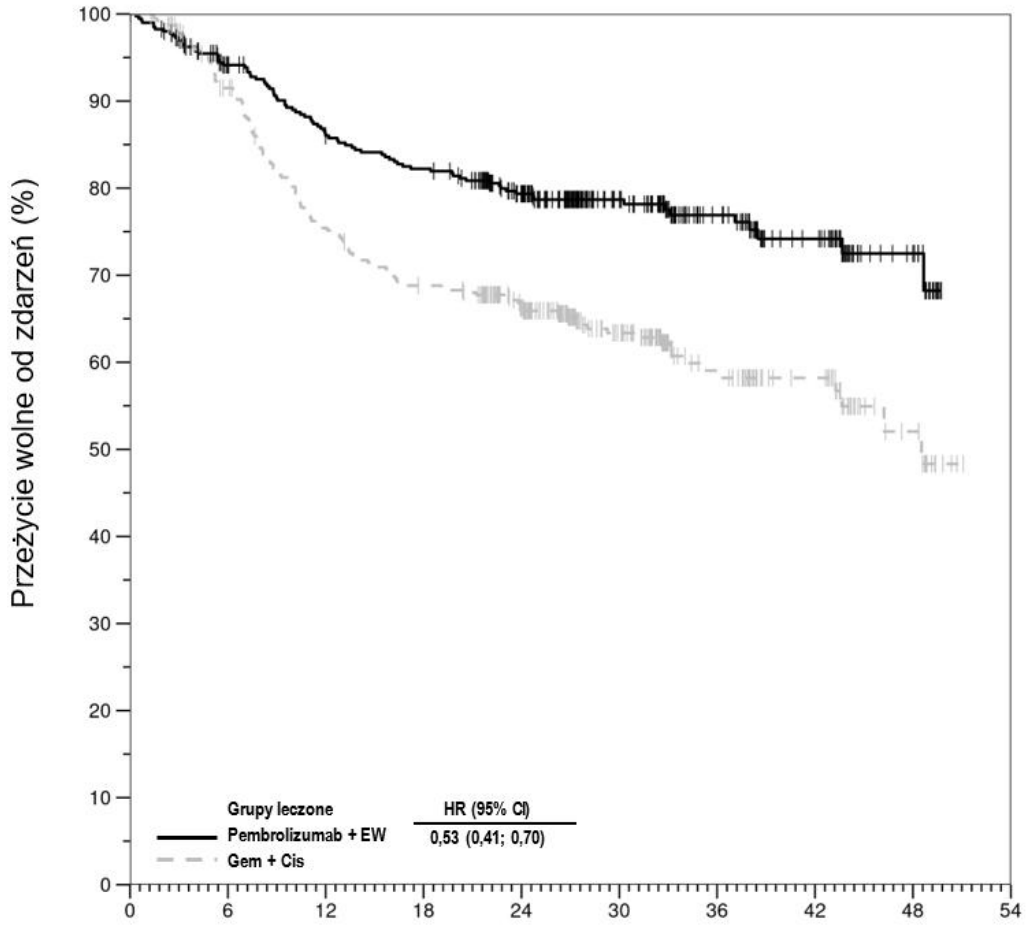
W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie EFS, OS oraz pCR u pacjentów otrzymujących leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię neoadjuwantową. Mediana czasu obserwacji pacjentów randomizowanych do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wynosiła 31,3 miesiąca (zakres: 0,5-53,6 miesiąca). W Tabeli 25 podsumowano główne wyniki oceny skuteczności. Na Rycinach 22 i 23 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS.

**Tabela 25: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-B15**

| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny n=405** | **Gemcytabina z chemioterapią opartą na pochodnych cisplatyny n=403** |
|---|---|---|
| **EFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 87 (21%) | 146 (36%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | NU (NU; NU) | 48,5 (43,3; NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,53 (0,41; 0,70) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 69 (17%) | 99 (25%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (NU; NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,65 (0,48; 0,89) | |
| Wartość p‡ | 0,0029 | |
| **pCR** | | |
| Liczba pacjentów z pCR | 226 | 131 |
| Wskaźnik pCR (%), (95% CI) | 55,8 (50,8; 60,7) | 32,5 (28,0; 37,3) |
| Szacowana różnica w leczeniu (%), (95% CI)§ | 23,4 (16,7; 29,8) | |
| Wartość p | < 0,0001 | |

* Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera
† Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem jako współzmienną
‡ Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)
§ Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją
NU = nie uzyskano

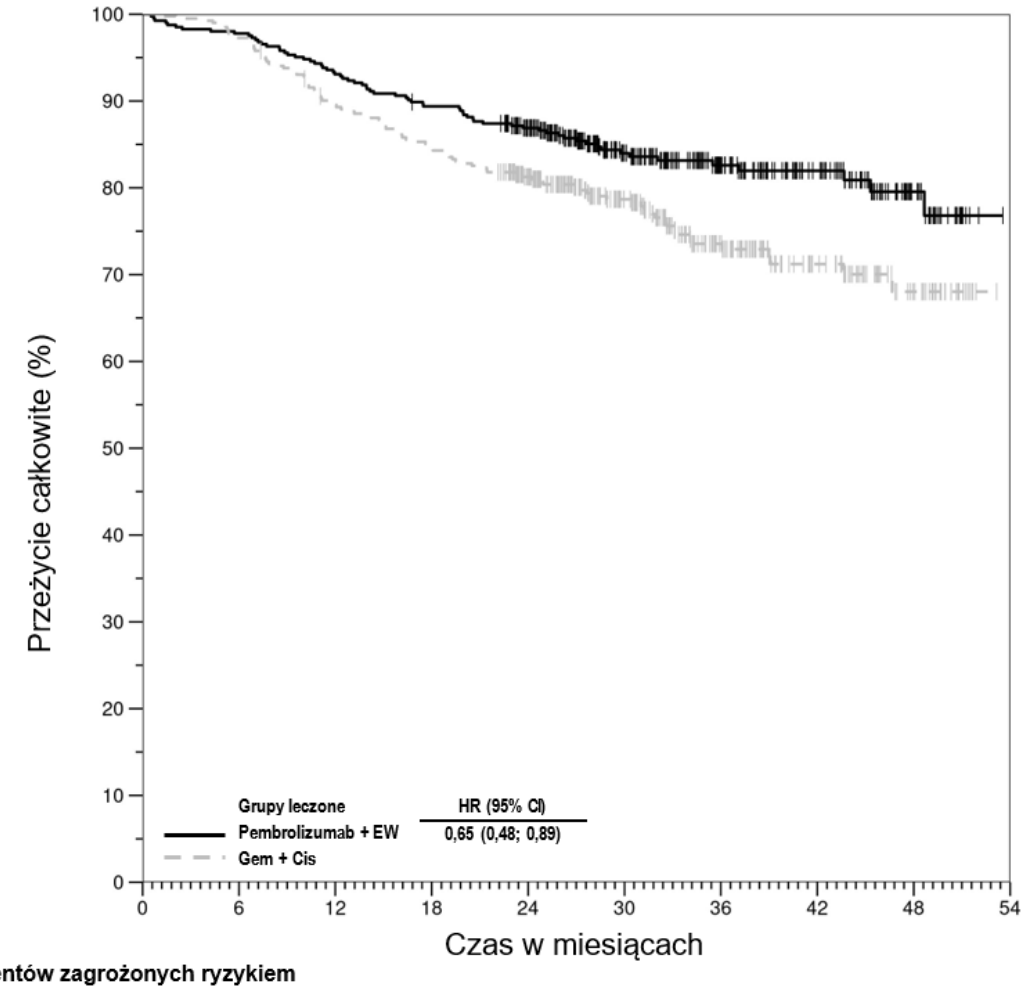
**Rycina 22: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-B15**




**Liczba pacjentów zagrożonych ryzykiem**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + EW | 405 | 351 | 317 | 303 | 257 | 154 | 100 | 63 | 23 | 0 |
| Gem + Cis | 403 | 350 | 286 | 259 | 216 | 131 | 70 | 45 | 16 | 0 |

**Rycina 25: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-B15**




**Liczba pacjentów zagrożonych ryzykiem**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + EW | 405 | 396 | 377 | 361 | 325 | 215 | 142 | 90 | 34 | 0 |
| Gem + Cis | 403 | 392 | 358 | 338 | 295 | 201 | 119 | 67 | 29 | 0 |

*Badanie KEYNOTE-905: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z enfortumabem wedotyny w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym pacjentów z MIBC, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii zawierającej cisplatynę*

Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie kontynuowanym po radykalnej cystektomii jako leczenie adjuwantowe, oceniano w badaniu KEYNOTE-905, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonym u pacjentów z MIBC. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały wcześniej nieleczonych pacjentów z MIBC w stopniu cT2-T4aN0M0 lub cT1-T4aN1M0, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii opartej na cisplatynie lub odmówili jej przyjęcia, oraz kwalifikowali się do radykalnej cystektomii (ang. RC, radical cystectomy) i limfadenektomii miedniczej (ang. PLND, pelvic lymph node dissection), niezależnie od statusu PD-L1. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe pembrolizumabem w monoterapii lub wyłącznie RC i PLND. Randomizację stratyfikowano według stopnia zaawansowania guza (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), kwalifikacji do leczenia cisplatyną (niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną vs. kwalifikujący się do leczenia cisplatyną, ale odmawiający) oraz regionu geograficznego (Stany Zjednoczone vs. Unia Europejska vs. reszta świata). Charakterystyka populacji badania i ocena

skuteczności opierały się na następujących grupach leczenia; wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej.

- pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (n=170): w leczeniu neoadjuwantowym pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 minut w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu, przez 3 cykle. Po RC i PLND, w leczeniu adjuwantowym pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 minut w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 14 cykli oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu przez 6 cykli.
- wyłącznie RC i PLND (n=174).

Leczenie kontynuowano do czasu zakończenia podawania badanych produktów leczniczych, progresji choroby uniemożliwiającej przeprowadzenie RC i PLND, niewykonania RC i PLND lub odmowy ich wykonania, nawrotu choroby w fazie adjuwantowej lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano na początku badania, w ciągu 5 tygodni przed RC i PLND oraz 6 tygodni po radykalnej cystektomii. Po RC i PLND ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano co 12 tygodni przez okres do 2 lat, a następnie co 24 tygodnie.

Do cech charakterystycznych badanej populacji należały: mediana wieku wynosiła 73 lata; 78% stanowili mężczyźni; a 78% osób było rasy białej; 47% osób miało CPS ≥ 10, a 51% miało CPS < 10; 86% miało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG 0-1, a 14% miało wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG 2; 18% miało T2N0, 77% T3/T4aN0, a 5% T1-T4aN1. U czterdziestu jeden procent pacjentów wyjściowy klirens kreatyniny wynosił ≥ 60 ml/min, u 59% < 60 ml/min, ale ≥ 30 ml/min, a u 0,3% < 30 ml/min. U dziewięćdziesięciu jeden procent pacjentów stwierdzono raka urotelialnego w badaniu histopatologicznym; u 4% raka urotelialnego ze zróżnicowaniem płaskonabłonkowym, u 3% raka urotelialnego ze zróżnicowaniem gruczołowym, a u 2% raka urotelialnego o innym typie zróżnicowania histologicznego.

Łącznie radykalną cystektomię wykonano u 149 (88%) pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz u 156 (90%) pacjentów w grupie leczonej wyłącznie RC i PLND.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był EFS oceniany na podstawie BICR. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były wskaźnik pCR oceniany na podstawie BICR oraz OS. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie EFS, OS oraz pCR u pacjentów otrzymujących leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z wyłącznie RC i PLND. Mediana czasu obserwacji pacjentów randomizowanych do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wynosiła 20,4 miesiąca (zakres:1,4-52,6 miesiąca). W Tabeli 26 podsumowano główne wyniki oceny skuteczności. Na Rycinach 24 i 25 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS.

**Tabela 26: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-905**

| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny n=170** | **Wyłącznie RC i PLND n=174** |
|---|---|---|
| **EFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 48 (28%) | 95 (55%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | NU (37,3; NU) | 15,7 (10,3; 20,5) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,40 (0,28; 0,57) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 38 (22%) | 68 (39%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | NU (NU, NU) | 41,7 (31,8; NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,50 (0,33; 0,74) | |
| Wartość p‡ | 0,0002 | |
| **pCR** | | |
| Liczba pacjentów z pCR | 97 | 15 |
| Wskaźnik pCR (%), (95% CI) | 57,1 (49,3; 64,6) | 8,6 (4,9; 13,8) |
| Szacowana różnica w leczeniu (%), (95% CI)§ | 48,3 (39,5; 56,5) | |
| Wartość p | < 0,0001 | |

* Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

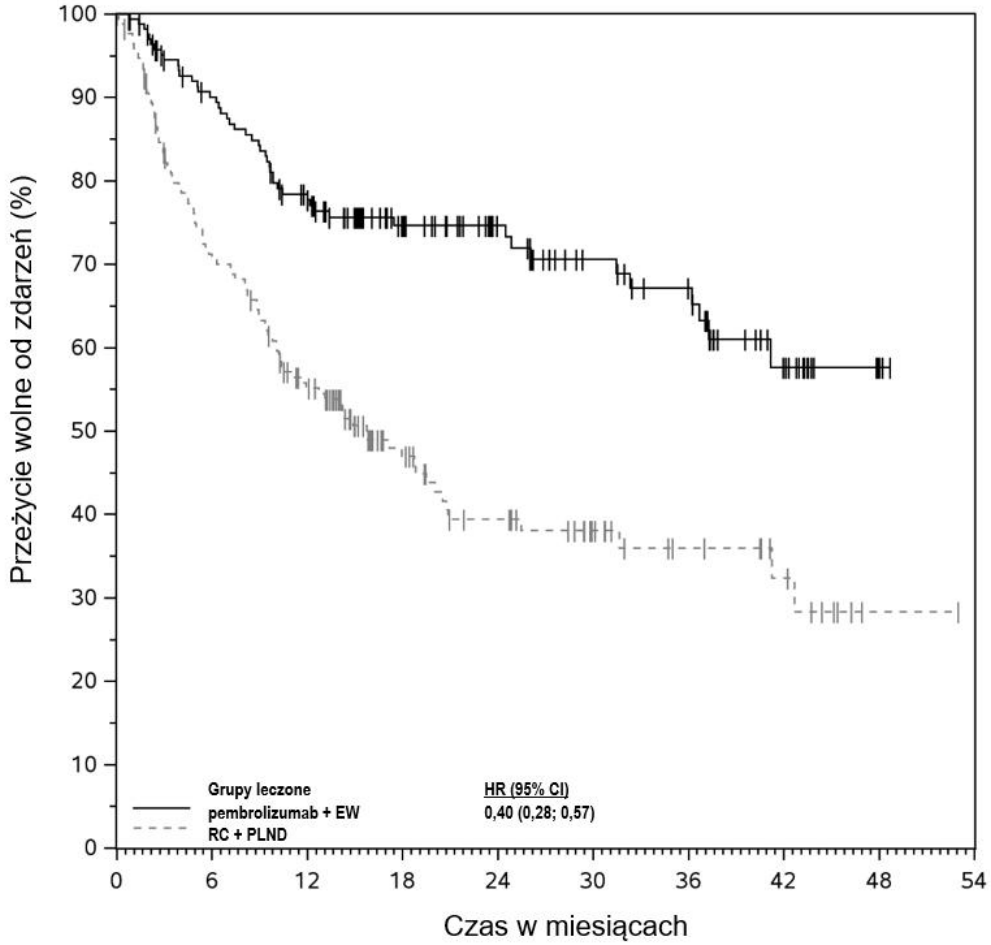
† Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem jako współzmienną

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

§ Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją

NU = nie uzyskano

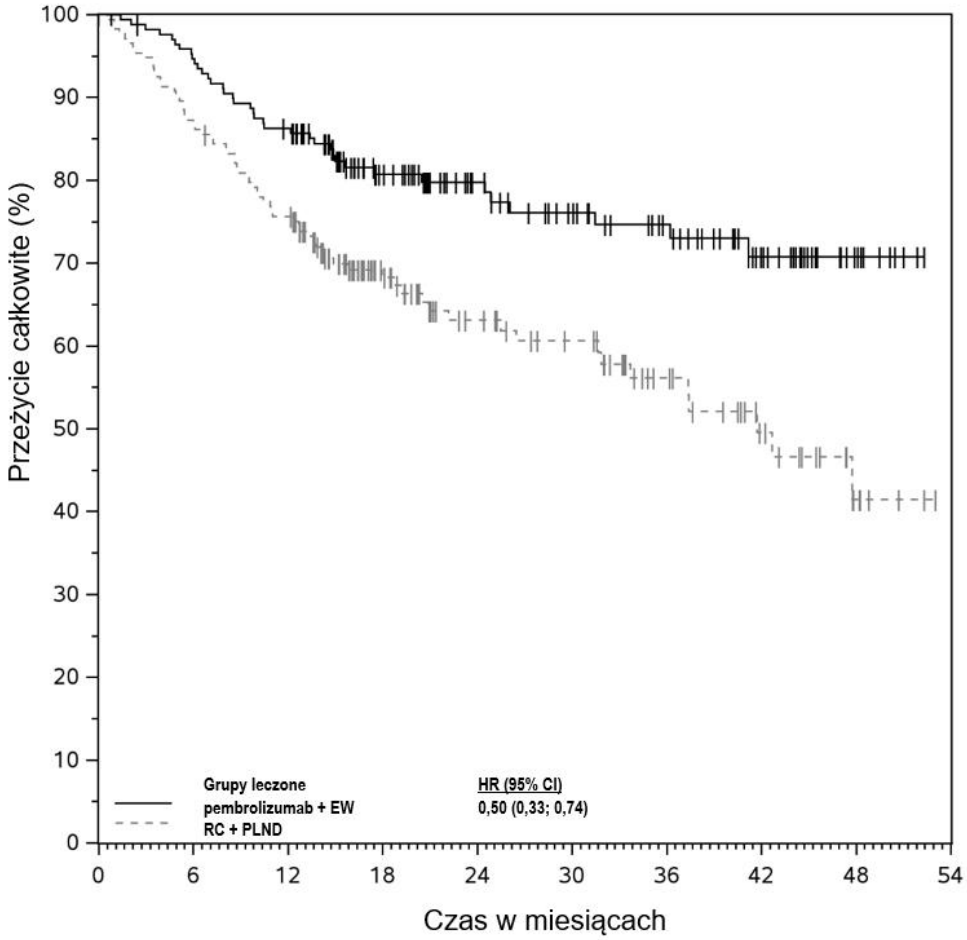
**Rycina 24: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-905**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pembrolizumab + EW | 170 | 140 | 116 | 73 | 56 | 42 | 35 | 16 | 3 | 0 |
| RC + PLND | 174 | 116 | 84 | 48 | 33 | 22 | 14 | 9 | 1 | 0 |

**Rycina 25: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-905**




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pembrolizumab + EW | 170 | 159 | 144 | 94 | 68 | 56 | 45 | 28 | 10 | 0 |
| RC + PLND | 174 | 150 | 130 | 75 | 54 | 45 | 30 | 18 | 6 | 0 |

*Badanie KEYNOTE-A39: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oceniono w badaniu KEYNOTE-A39, prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, do którego włączono 886 pacjentów z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego, z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, z występującą aktualnie neuropatią czuciową lub ruchową ≥ stopnia 2. lub z niekontrolowaną cukrzycą, definiowaną jako stężenie hemoglobiny A1C (HbA1c) ≥ 8% lub HbA1c ≥ 7% z towarzyszącymi objawami cukrzycy, zapaleniem płuc lub innymi formami choroby śródmiąższowej płuc. Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową lub pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię adjuwantową po cystektomii, jeśli nawrót nastąpił po > 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Pacjenci, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia cisplatyną, spełniali co najmniej jedno z następujących kryteriów: współczynnik przesączania kłębuszkowego 30-59 ml/min, ze stopniem sprawności ≥ 2 w skali ECOG, utrata słuchu stopnia ≥ 2 lub niewydolność serca klasy III wg NYHA (ang. New York Heart Association). Pacjentom, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej gemcytabinę i chemioterapię opartą na pochodnych platyny, umożliwiono otrzymanie immunoterapii podtrzymującej. Randomizację stratyfikowano na podstawie kwalifikacji do leczenia cisplatyną (kwalifikujący się lub niekwalifikujący się), ekspresji PD-L1 (CPS ≥ 10 lub CPS < 10 określonej przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) oraz przerzutów w wątrobie

(obecne lub nieobecne). Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia; wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej;

- pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 minut w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu;
- gemcytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. w dniach 1. i 8. oraz zgodnie z wyborem badacza cisplatyna w dawce 70 mg/m$^2$ pc. lub karboplatyna (w dawce AUC 4,5 lub 5 mg/ml/min zgodnie z lokalnymi zaleceniami) w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu.

Leczenie pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub w przypadku stosowania pembrolizumabu maksymalnie przez 35 cykli (przez około 2 lata). Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni przez pierwsze 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Wśród 886 pacjentów z rakiem urotelialnym do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 69 lat; 77% mężczyzn, a 67% osób rasy białej. Dziewięćdziesiąt pięć procent stanowiły osoby ze stopniem zaawansowania nowotworu M1, a 5% ze stopniem zaawansowania nowotworu M0. U siedemdziesięciu trzech procent pacjentów nowotwór pierwotny był zlokalizowany w dolnym odcinku dróg moczowych, a u 27% w górnym odcinku. Pięćdziesiąt cztery procent pacjentów kwalifikowało się do leczenia cisplatyną, u 58% pacjentów CPS z ekspresją PD-L1 wynosił ≥ 10, a u 72% pacjentów stwierdzono przerzuty do narządów jamy brzusznej, w tym u 22% przerzuty do wątroby. Dwadzieścia procent pacjentów miało prawidłową czynność nerek, a u 37%, 41% i 2% pacjentów zaburzenie czynności nerek określono odpowiednio jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie. U dziewięćdziesięciu siedmiu procent pacjentów wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynosił 0-1, a u 3% pacjentów wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynosił 2. U osiemdziesięciu pięciu procent pacjentów występował typ histologiczny raka przejściowokomórkowego (ang. TCC, transitional cell carcinoma), u 2% występował TCC o innych wariantach histologiczych, a u 6% występował TCC z różnicowaniem płaskonabłonkowym. Trzydzieści dwa procent pacjentów otrzymujących gemcytabinę i chemioterapię opartą na pochodnych platyny otrzymało immunoterapię podtrzymującą.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 i przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (ang. DOR, duration of response) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz czas do progresji bólu (ang. TTPP, time to pain progression).

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS, PFS i ORR u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z pacjentami losowo przydzielonymi do grupy otrzymującej gemcytabinę i chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

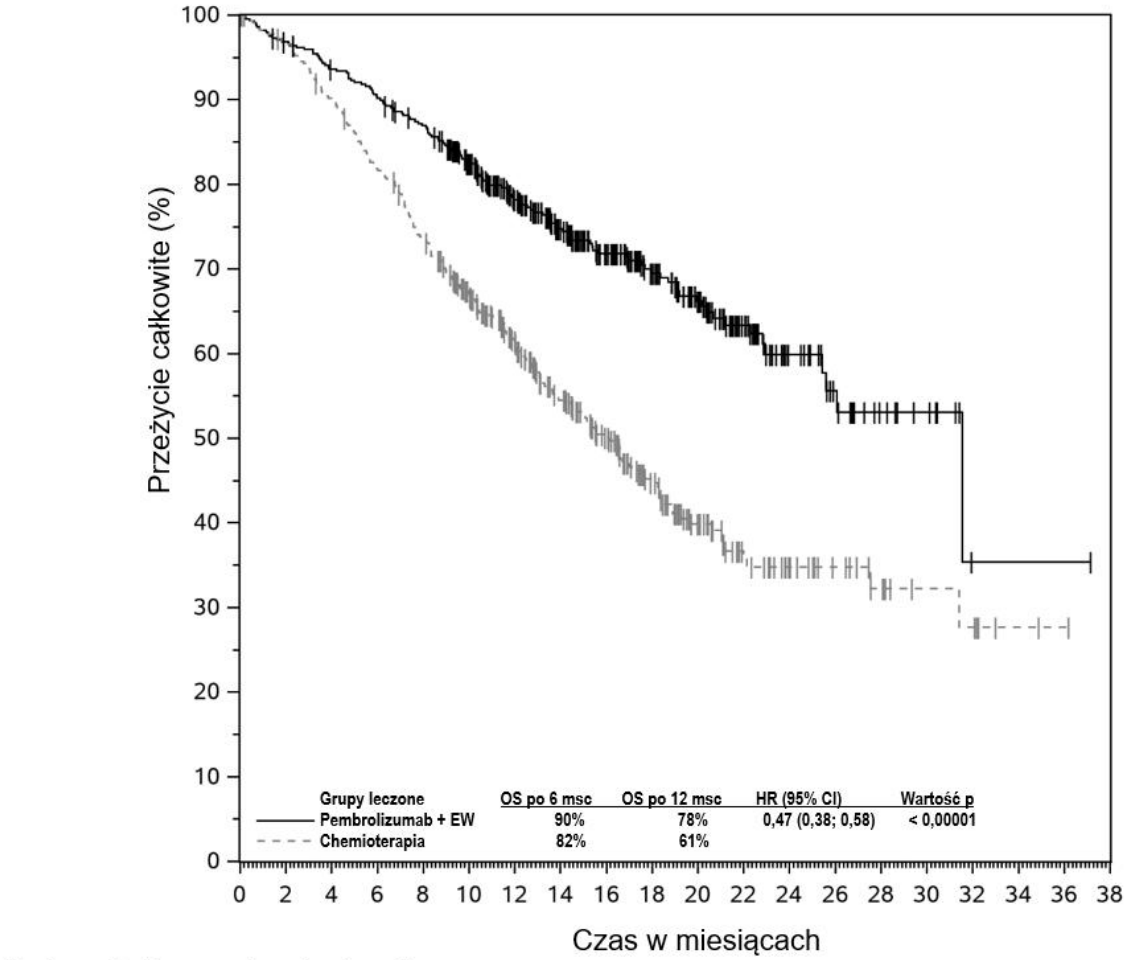
Mediana czasu trwania obserwacji u 442 pacjentów leczonych pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny wynosiła 17,3 miesiąca (zakres: 0,3 do 37,2 miesiąca). Główne wyniki oceny skuteczności podsumowano w Tabeli 27 oraz na Rycinach 26 i 27.

**Tabela 27: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39**

| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab w dawce 200 mg podawanej co 3 tygodnie w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny n=442** | **Gemcytabina + chemioterapia oparta na pochodnych platyny z immunoterapią podtrzymującą lub bez niej n=444** |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 133 (30%) | 226 (51%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 31,5 (25,4; NU) | 16,1 (13,9; 18,3) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,47 (0,38; 0,58) | |
| Wartość p† | < 0,00001 | |
| **PFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 223 (50%) | 307 (69%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 12,5 (10,4; 16,6) | 6,3 (6,2; 6,5) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,45 (0,38; 0,54) | |
| Wartość p† | < 0,00001 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie‡** | | |
| ORR§ % (95% CI) | 68% (63,1; 72,1) | 44% (39,7; 49,2) |
| Wartość p¶ | < 0,00001 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | NU (2,0+; 28,3+) | 7,0 (1,5+; 30,9+) |

* Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa
† Wartość p, dwustronna, na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)
‡ Z uwzględnieniem wyłącznie pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania
§ Na podstawie pacjentów z najlepszą odpowiedzią ogółem na leczenie jako odpowiedzią potwierdzoną całkowitą lub częściową
¶ Wartość p, dwustronna, na podstawie testu Cochrana-Mantela-Haenszela stratyfikowanego w zależności od ekspresji PD-L1, kwalifikacji do leczenia cisplatyną i przerzutów do wątroby
NU = nie uzyskano

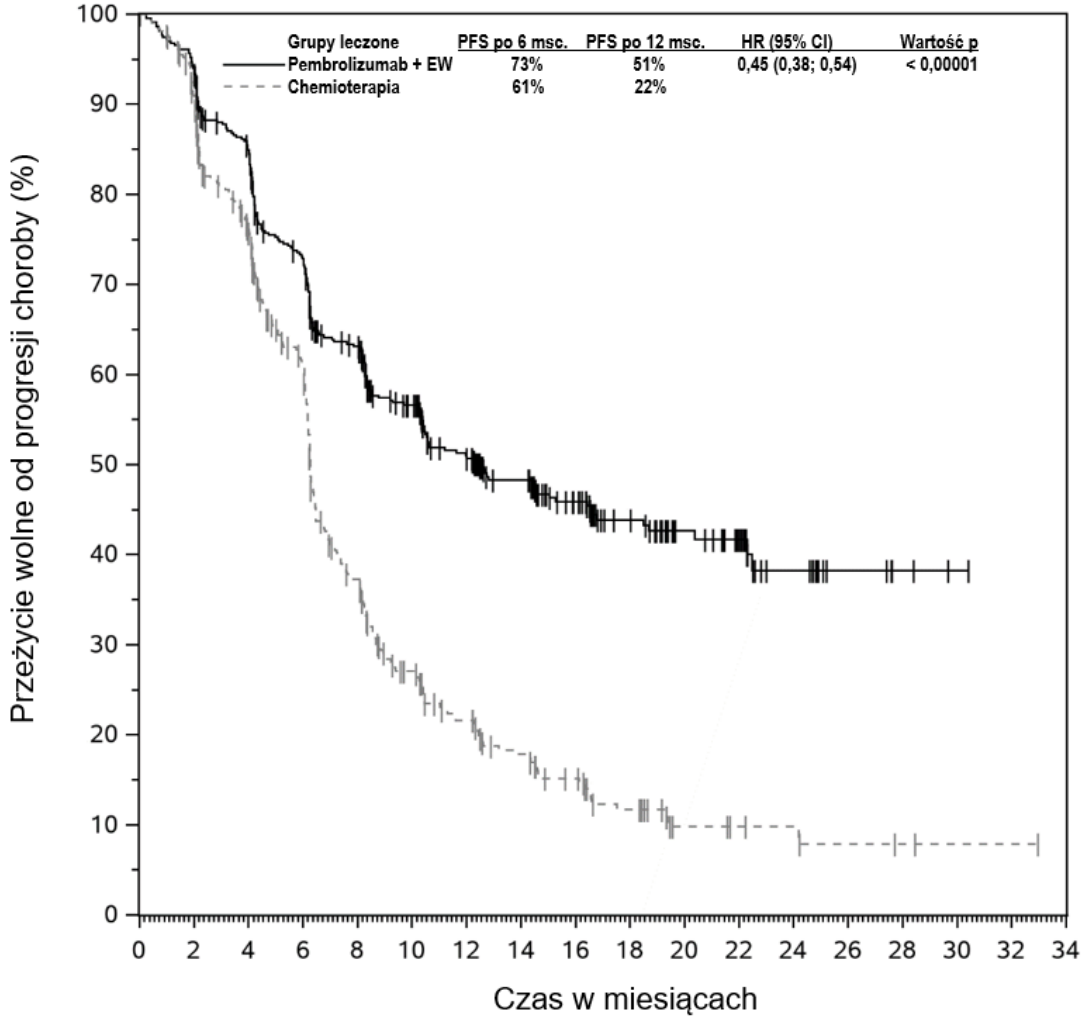
**Rycina 26: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu KEYNOTE-A39**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

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

**Rycina 27: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu KEYNOTE-A39**




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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-045, wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym (1:1) badaniu z grupą kontrolną, dotyczącym leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentów z progresją choroby, która wystąpiła w trakcie lub po chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Pacjenci z nowotworem miejscowo zaawansowanym/z przerzutami musieli otrzymywać pochodne platyny w ramach leczenia pierwszego rzutu lub terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, a nawrót lub progresja choroby nastąpiły po ≤ 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanym co 3 tygodnie (n=270) lub wybieranym przez badacza jednym z następujących schematów chemioterapii, podawanych dożylnie co 3 tygodnie (n=272): paklitaksel 175 mg/m$^2$ (n=84), docetaksel 75 mg/m$^2$ (n=84) lub winflunina 320 mg/m$^2$ (n=87). Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. Leczenie można było kontynuować pomimo progresji choroby, jeśli stan pacjenta był stabilny klinicznie i, według opinii badacza pacjent odnosił korzyść kliniczną z leczenia. Pacjenci, u których nie stwierdzono progresji choroby, mogli otrzymywać leczenie przez maksymalny okres 24 miesięcy. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną, chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego oraz pacjentów, którzy wcześniej stosowali więcej niż 2 schematy chemioterapii układowej w leczeniu raka urotelialnego z przerzutami. Pacjenci ze stopniem

sprawności 2 w skali ECOG musieli mieć stężenie hemoglobiny na poziomie ≥ 10 g/dl, nie mogli mieć przerzutów w wątrobie, a ostatnią dawkę poprzedniej chemioterapii musieli otrzymać ≥ 3 miesiące przed włączeniem do tego badania. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 9 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, następnie co 6 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

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

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1) oraz czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 28 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności z analizy końcowej dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Na Rycinie 28 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS na podstawie wyników analizy końcowej. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości OS i ORR u pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię. W przypadku PFS nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między pembrolizumabem a chemioterapią.

**Tabela 28: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg u leczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z rakiem urotelialnym w badaniu KEYNOTE-045**

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

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

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

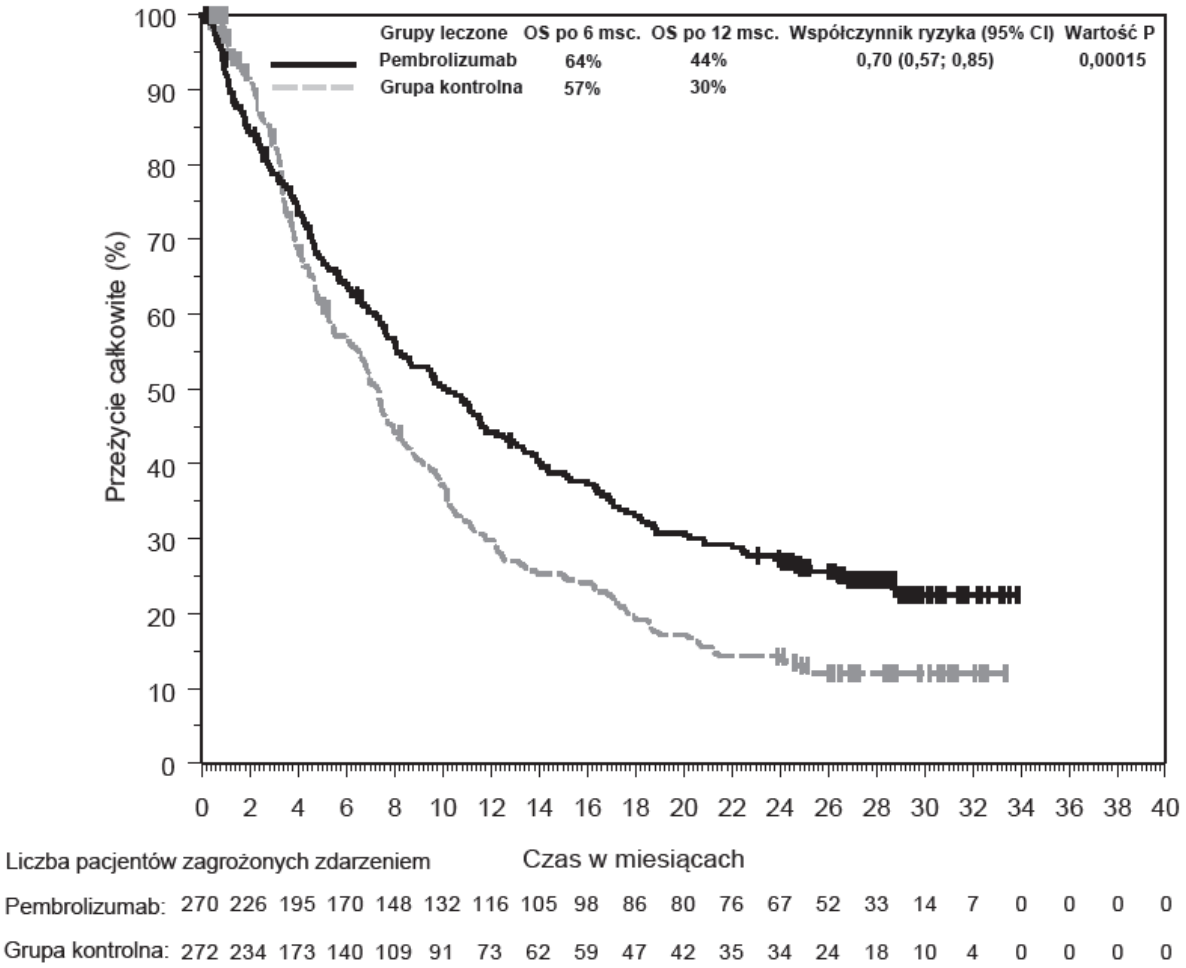
‡ Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

§ Na podstawie metody Miettinena i Nurminena

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

# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

**Rycina 28: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-045 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




W badaniu KEYNOTE-045 przeprowadzono analizę pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 wynosił < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) w porównaniu z chemioterapią: n=176 (65%)] lub ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) w porównaniu z chemioterapią: n=90 (33%)] zarówno w grupie leczonej pembrolizumabem, jak i w grupie stosującej chemioterapię (patrz Tabela 29).

**Tabela 29: Przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1**

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

* Na podstawie wyników analizy końcowej

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS). W Tabeli 30 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji badanej podczas analizy końcowej na podstawie mediany czasu trwania obserwacji wynoszącej 11,4 miesiąca (zakres: od 0,1 do 41,2 miesiąca) dla wszystkich pacjentów.

**Tabela 30: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii zawierającej cisplatynę, w badaniu KEYNOTE-052**

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

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

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

‡ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 84 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy

W badaniu KEYNOTE-052 przeprowadzono analizę pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1, u których CPS wynosił < 10 (n=251; 68%) lub ≥ 10 (n=110; 30%) (patrz Tabela 31). Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

**Tabela 31: Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1**

| **Punkt końcowy** | **CPS < 10 n=251** | **CPS ≥ 10 n=110** |
|---|---|---|
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*** | | |
| ORR % (95% CI) | 20% (16; 26) | 47% (38; 57) |
| **OS** | | |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 10 (8; 12) | 19 (12; 29) |
| Wskaźnik OS po 12 miesiącach | 41% | 61% |

* BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

Badanie KEYNOTE-361 to randomizowane badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną prowadzone metodą otwartej próby dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią złożoną, opartą na pochodnych platyny (tj. cisplatyna lub karboplatyna z gemcytabiną) lub w monoterapii, w porównaniu z chemioterapią jako leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z rakiem urotelialnym

zaawansowanym lub z przerzutami. Wyniki badania KEYNOTE-361 dotyczące pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią nie wykazały statystycznie istotnej poprawy wartości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenionego na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 (współczynnik ryzyka 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p=0,0033) oraz wartości przeżycia całkowitego (OS) (współczynnik ryzyka 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; p=0,0407) w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. Na podstawie wcześniej zaplanowanej hierarchicznej kolejności testowania nie można było przeprowadzić formalnych testów poziomu istotności statystycznej stosowania pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią. Główne wyniki oceny skuteczności stosowania pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów, dla których badacz wybrał karboplatynę zamiast cisplatyny jako lepsze rozwiązanie w chemioterapii, były zgodne z wynikami badania KEYNOTE-052. Wyniki dotyczące oceny skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których CPS wynosił ≥ 10 były podobne do wyników uzyskanych w całej populacji, dla której wybrano karboplatynę jako stosowaną chemioterapię. Patrz Tabela 32 oraz Ryciny 29 i 30.

**Tabela 32: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg lub stosowaną chemioterapię u pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym, dla których badacz wybrał karboplatynę zamiast cisplatyny jako lepsze rozwiązanie w chemioterapii w badaniu KEYNOTE-361**

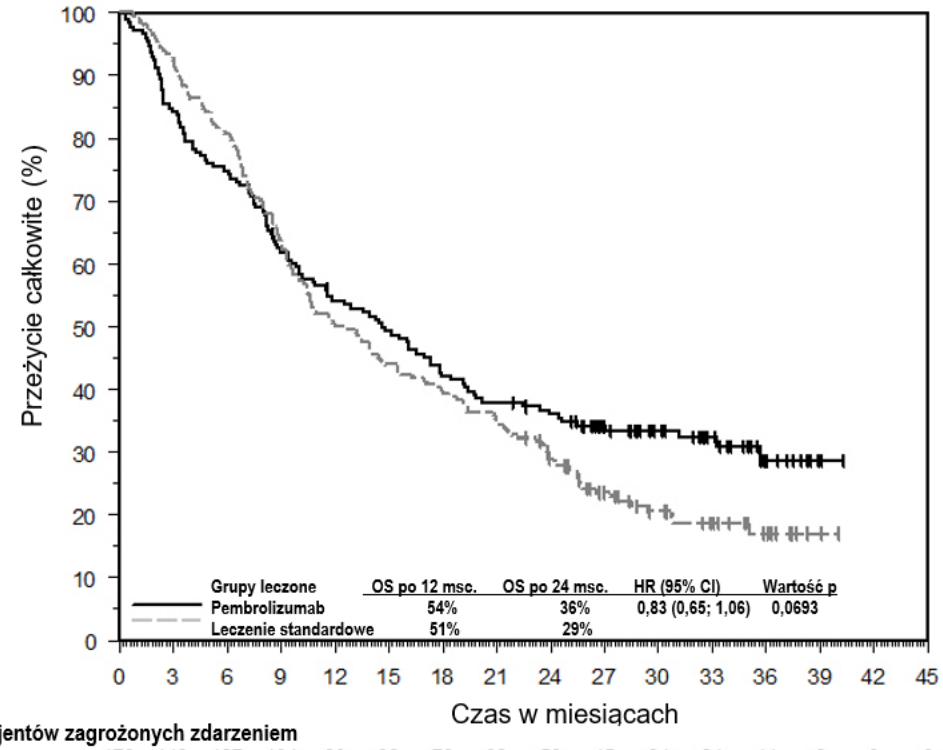
| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab n=170** | **Chemioterapia n=196** | **Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84** | **Chemioterapia CPS ≥ 10 n=89** |
|---|---|---|---|---|
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*** | | | | |
| ORR % (95% CI) | 28% (21,1; 35,0) | 42% (34,8; 49,1) | 30% (20,3; 40,7) | 46% (35,4; 57,0) |
| Odpowiedź całkowita | 10% | 11% | 12% | 18% |
| Odpowiedź częściowa | 18% | 31% | 18% | 28% |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie*** | | | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | NU (3,2+; 36,1+) | 6,3 (1,8+; 33,8+) | NU (4,2; 36,1+) | 8,3 (2,1+; 33,8+) |
| Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy† | 57% | 30% | 63% | 38% |
| **PFS*** | | | | |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 3,2 (2,2; 5,5) | 6,7 (6,2; 8,1) | 3,9 (2,2; 6,8) | 7,9 (6,1; 9,3) |
| Wskaźnik PFS po 12 miesiącach | 25% | 24% | 26% | 31% |
| **OS** | | | | |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 14,6 (10,2; 17,9) | 12,3 (10,0; 15,5) | 15,6 (8,6; 19,7) | 13,5 (9,5; 21,0) |
| Wskaźnik OS po 12 miesiącach | 54% | 51% | 57% | 54% |

* Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

† Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

NU = nie uzyskano

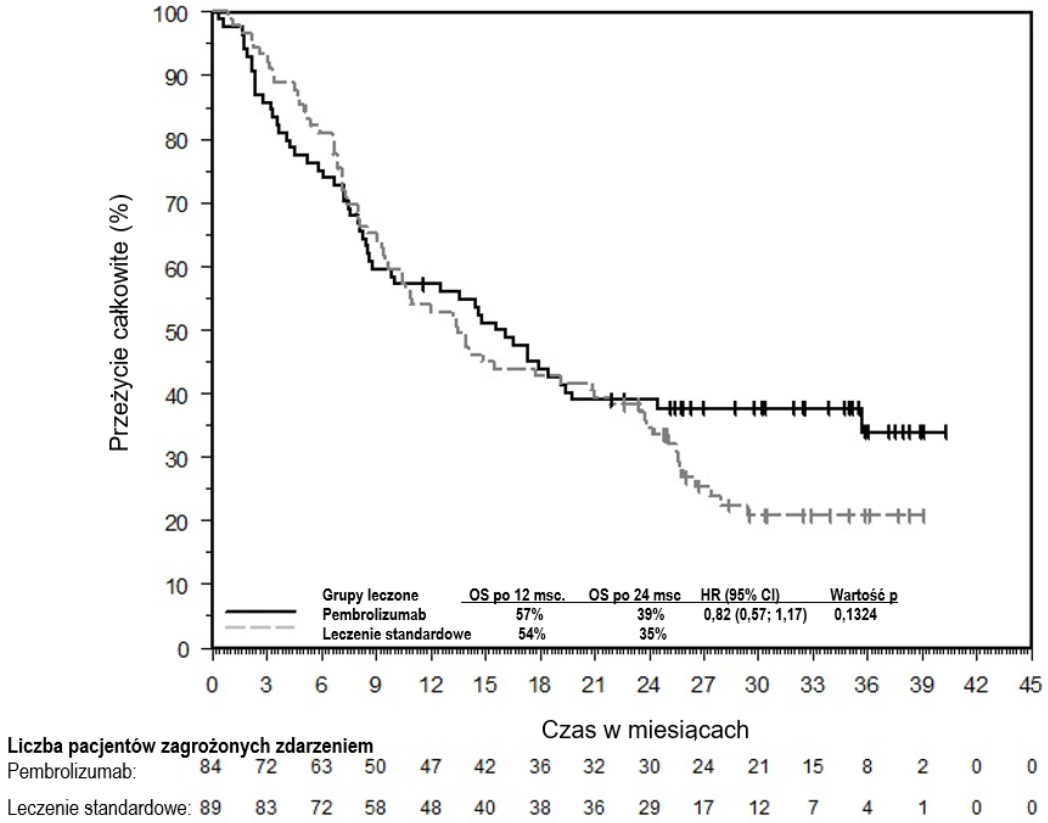
**Rycina 29: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-361 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wybór karboplatyny)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab: | 170 | 143 | 127 | 104 | 90 | 82 | 70 | 63 | 58 | 45 | 34 | 24 | 11 | 2 | 0 | 0 |
| Leczenie standardowe: | 196 | 182 | 158 | 125 | 99 | 86 | 78 | 68 | 51 | 34 | 24 | 16 | 9 | 2 | 0 | 0 |

**Rycina 30: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-361 (w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z CPS ≥ 10, populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wybór karboplatyny)**




*Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi*

*Badanie KEYNOTE-689: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego u pacjentów z resekcyjnym, miejscowo zaawansowanym HNSCC*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniono w badaniu KEYNOTE-689, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie z udziałem 714 pacjentów z resekcyjnym, miejscowo zaawansowanym HNSCC (stopień zaawansowania III-IVA). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia ogólnoustrojowego w ciągu dwóch lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano według lokalizacji guza pierwotnego (część ustna gardła/jama ustna w porównaniu z krtanią w porównaniu z częścią krtaniową gardła), stopnia zaawansowania nowotworu zgodnie z 8. wydaniem klasyfikacji AJCC (III w porównaniu z IVA) oraz statusu PD-L1 (TPS ≥ 50% w porównaniu z TPS < 50%).

Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- grupa leczenia A: pembrolizumab jako leczenie neoadjuwantowe w dawce 200 mg przez 2 cykle przed resekcją chirurgiczną. W ciągu 6 tygodni po zabiegu chirurgicznym, pembrolizumab w dawce 200 mg przez 3 cykle w skojarzeniu z radioterapią + 3 cykle podawanej jednocześnie cisplatyny w dawce 100 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie u pacjentów z cechami patologicznymi wysokiego ryzyka po zabiegu chirurgicznym albo w skojarzeniu tylko z radioterapią u pacjentów bez cech patologicznych wysokiego ryzyka po zabiegu chirurgicznym. Następnie podawano pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli.
- grupa leczenia B: brak leczenia neoadjuwantowego przed zabiegiem chirurgicznym. W ciągu 6 tygodni po zabiegu chirurgicznym albo radioterapia +3 cykle podawanej jednocześnie cisplatyny w dawce 100 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie u pacjentów z cechami patologicznymi wysokiego ryzyka po zabiegu chirurgicznym albo tylko radioterapia u pacjentów bez cech patologicznych wysokiego ryzyka po zabiegu chirurgicznym.

Cechy patologiczne wysokiego ryzyka definiuje się jako obecność dodatnich marginesów chirurgicznych lub nacieku poza torebkę węzła stwierdzonych po resekcji chirurgicznej.

Leczenie pembrolizumabem prowadzono do momentu stwierdzenia progresji choroby na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, do zakończenia leczenia (17 cykli), do wystąpienia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, do wystąpienia nawrotu choroby w fazie leczenia adjuwantowego, do wystąpienia progresji choroby u pacjentów, którzy nie przeszli zabiegu chirurgicznego lub u których wykonano niepełną resekcję i którzy przeszli do fazy leczenia adjuwantowego, lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono przed zabiegiem chirurgicznym w tygodniu 6. fazy leczenia neoadjuwantowego. Po rozpoczęciu fazy leczenia adjuwantowego ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono 12 tygodni po zakończeniu RT ± leczenie cisplatyną, a następnie przeprowadzano ją co 3 miesiące do końca roku 3.; następnie co 6 miesięcy do końca roku 5. W grupie leczenia A zabiegowi chirurgicznemu poddano 89% pacjentów w porównaniu z 88% pacjentów w grupie leczenia B. W grupie leczenia A 29% pacjentów otrzymywało cisplatynę w skojarzeniu z radioterapią, a 46% otrzymywało tylko radioterapię. W grupie leczenia B 40% pacjentów otrzymywało cisplatynę w skojarzeniu z radioterapią, a 39% otrzymywało tylko radioterapię.

Wśród 714 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-689, u 682 (96%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 682 pacjentów należały: mediana wieku 60 lat (zakres: od 22 do 87 lat); 33% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 79% mężczyzn; 78% osób rasy białej, 13% osób rasy żółtej i 2,5% osób rasy czarnej; 43% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1; 79% stanowili byli lub obecni palacze tytoniu. U czterech procent pacjentów nowotwory były HPV-dodatnie, u 26% występowała choroba w stopniu zaawansowania III, a u 74% w stopniu zaawansowania IVA.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był EFS oceniany na podstawie BICR zdefiniowany jako czas od randomizacji do czasu wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z następujących zdarzeń: progresja choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, miejscowa lub odległa progresja choroby lub nawrót, albo zgon z jakiejkolwiek przyczyny. Drugi pierwotny nowotwór złośliwy nie był uważany za zdarzenie. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były mPR na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. BIPR), OS oraz pCR na podstawie BIPR.

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie EFS (HR 0,73; 95% CI: 0,58; 0,92; wartość p 0,00411) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w porównaniu z pacjentami losowo przydzielonymi do grupy otrzymującej radioterapię w skojarzeniu z cisplatyną lub bez cisplatyny podczas pierwszej zaplanowanej analizy etapowej w całej populacji. W ramach analizy pośredniej nie przeprowadzono formalnego testu OS. W Tabeli 33 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności we wcześniej zaplanowanej podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej z medianą czasu obserwacji 27,0 miesiąca (zakres: od 0,5 do 66,5 miesiąca). Na Rycinach 31 i 32 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS.

**Tabela 33: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie z RT z lub bez cisplatyny n=347 | RT z lub bez cisplatyny n=335 |
|---|---|---|
| **EFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 128 (37%) | 156 (47%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | 59,7 (37,9; NU) | 29,6 (19,5; 41,9) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,70 (0,55; 0,89) | |
| Wartość p‡ | 0,00140 | |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 106 (31%) | 128 (38%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | NU (NU, NU) | 61,8 (49,2; NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,72 (0,56; 0,94) | |

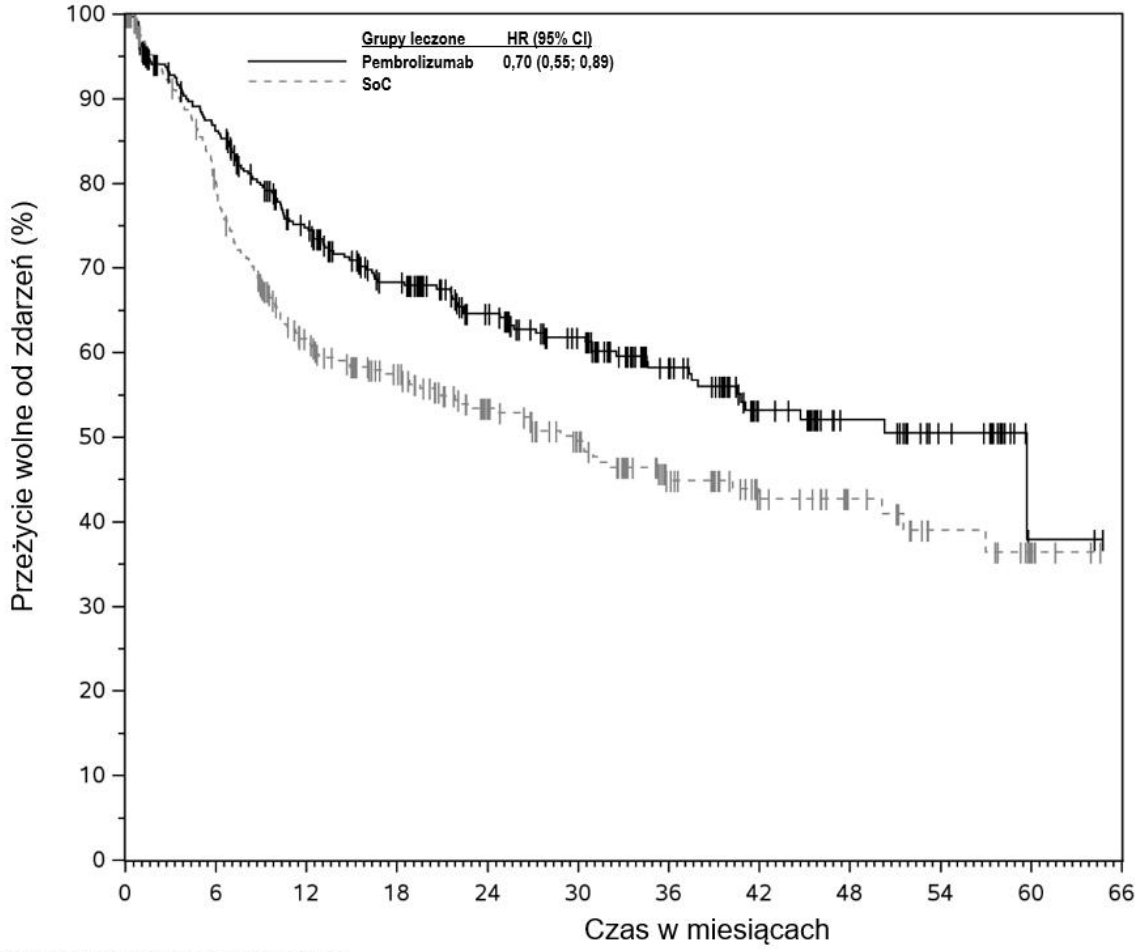
* Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych

† Na podstawie modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem, jako współzmienną ze stratyfikacją według lokalizacji guza pierwotnego i stopnia zaawansowania nowotworu

‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log rank) ze stratyfikacją według lokalizacji guza pierwotnego i stopnia zaawansowania nowotworu: w porównaniu do granicznej wartości p w teście jednostronnym wynoszącej 0,0124.

NU = nie uzyskano

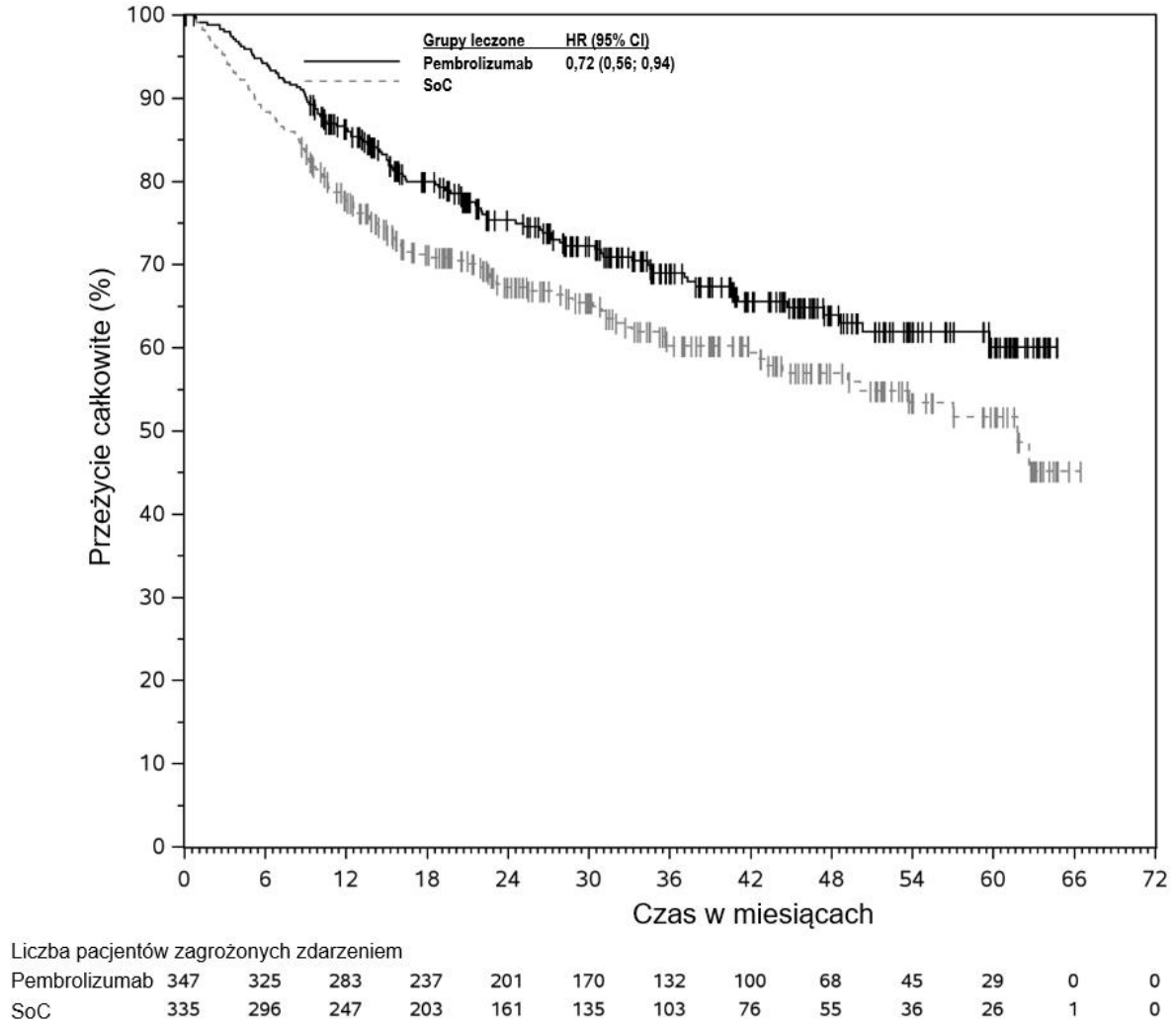
**Rycina 31: Krzywa Kaplana Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-689 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 347 | 274 | 220 | 181 | 147 | 122 | 83 | 51 | 33 | 21 | 2 | 0 |
| SoC | 335 | 245 | 170 | 140 | 104 | 82 | 56 | 36 | 25 | 15 | 7 | 0 |

**Rycina 32: Krzywa Kaplana Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-689 u pacjentów z ekspresją PD L1 (CPS ≥ 1)**




*Badanie KEYNOTE-048: badanie z grupą kontrolną oceniające monoterapię i leczenie skojarzone u wcześniej nieleczonych pacjentów z nawrotowym lub z przerzutami HNSCC*

Skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-048, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, z udziałem pacjentów z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym HNSCC jamy ustnej, gardła lub krtani z przerzutami lub nawrotowym, u których nawrotowy lub z przerzutami rak nie był uprzednio leczony układowo i którego nie można wyleczyć, stosując leczenie miejscowe. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z rakiem nosogardzieli, z czynną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację poddano stratyfikacji według ekspresji PD-L1 guza (TPS ≥ 50% lub < 50%), obecności zakażenia HPV (wynik dodatni lub ujemny) i wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG (0 lub 1). Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1:1 do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie.
- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie, karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie lub cisplatyna w dawce 100 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie oraz 5-FU w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. na dobę podawanej przez 4 kolejne dni co 3 tygodnie (maksymalnie 6 cykli pochodnych platyny i 5-FU).
- cetuksymab podawany w dawce nasycającej 400 mg/m$^2$ pc., a następnie w dawce 250 mg/m$^2$ pc. raz w tygodniu, karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie lub cisplatyna w dawce 100 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie oraz 5-FU w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. na

dobę podawanej przez 4 kolejne dni co 3 tygodnie (maksymalnie 6 cykli pochodnych platyny i 5-FU).

Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i zdaniem badacza pacjent odnosił korzyść z leczenia. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworowu przeprowadzono po 9. tygodniach, następnie co 6 tygodni w pierwszym roku i co 9 tygodni przez 24 miesiące.

Wśród 882 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-048, u 754 (85%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 754 pacjentów należały: mediana wieku 61 lat (zakres: od 20 do 94 lat); 36% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 82% mężczyzn; 74% osób rasy białej i 19% osób rasy żółtej; 61% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1; 77% paliło tytoń w przeszłości lub pali go obecnie. Do cech charakterystycznych stanu pacjentów należały: 21% zakażonych wirusem HPV i u 95% występował nowotwór w stopniu zaawansowania IV (stopniu zaawansowania IVa – 21%, stopniu zaawansowania IVb − 6% i stopniu zaawansowania IVc − 69%).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były OS i PFS (według wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia z zastosowaniem kryteriów RECIST, wersja 1.1). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS u wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z leczeniem standardowym (HR 0,72; 95% CI 0,60-0,87) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z leczeniem standardowym.
W Tabelach 34 i 35 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu uzyskane w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej podczas analizy końcowej z medianą czasu obserwacji 13 miesięcy w przypadku pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz medianą czasu obserwacji 11,5 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących pembrolizumab w monoterapii. Na Rycinach 33 i 34 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS oparte na wynikach analizy końcowej.

**Tabela 34: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab + Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + 5-FU n=242** | **Leczenie standardowe* n=235** |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 177 (73%) | 213 (91%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 13,6 (10,7; 15,5) | 10,4 (9,1; 11,7) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,65 (0,53; 0,80) | |
| Wartość p‡ | 0,00002 | |
| **PFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 212 (88%) | 221 (94%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 5,1 (4,7; 6,2) | 5,0 (4,8; 6,0) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,84 (0,69; 1,02) | |
| Wartość p‡ | 0,03697 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR§ % (95% CI) | 36% (30,3; 42,8) | 36% (29,6; 42,2) |
| Odpowiedź całkowita | 7% | 3% |
| Odpowiedź częściowa | 30% | 33% |
| Wartość p¶ | 0,4586 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 6,7 (1,6+; 39,0+) | 4,3 (1,2+; 31,5+) |
| Odsetek osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy | 54% | 34% |

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

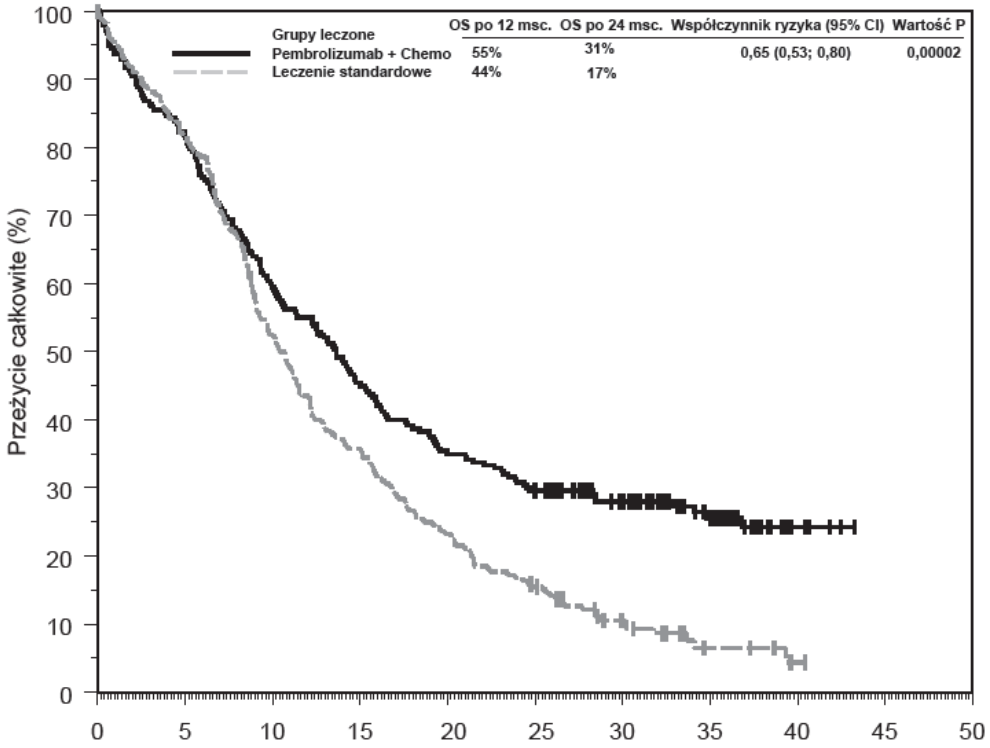
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

‡ Na podstawie wyników testu logarytmicznego rang (log-rank) ze stratyfikacją

§ Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

¶ Na podstawie metody Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją według wyniku w skali ECOG (0 lub 1), zakażenia wirusem HPV (wynik dodatni lub ujemny) oraz ekspresji PD-L1 (silnie dodatnia lub inna niż silnie dodatnia)

**Rycina 33: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1) otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-048**




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemo: | 242 | 197 | 144 | 109 | 84 | 70 | 52 | 29 | 5 | 0 | 0 |
| Leczenie standardowe: | 235 | 191 | 122 | 83 | 54 | 35 | 17 | 5 | 1 | 0 | 0 |

**Tabela 35: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab n=257 | Leczenie standardowe* n=255 |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 197 (77%) | 229 (90%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 12,3 (10,8; 14,3) | 10,3 (9,0; 11,5) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,74 (0,61; 0,90) | |
| Wartość p‡ | 0,00133 | |
| **PFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 228 (89%) | 237 (93%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 3,2 (2,2; 3,4) | 5,0 (4,8; 6,0) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 1,13 (0,94; 1,36) | |
| Wartość p‡ | 0,89580 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR§ % (95% CI) | 19,1% (14,5; 24,4) | 35% (29,1; 41,1) |
| Odpowiedź całkowita | 5% | 3% |
| Odpowiedź częściowa | 14% | 32% |
| Wartość p¶ | 1,0000 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 23,4 (1,5+; 43,0+) | 4,5 (1,2+; 38,7+) |
| Odsetek osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy | 81% | 36% |

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

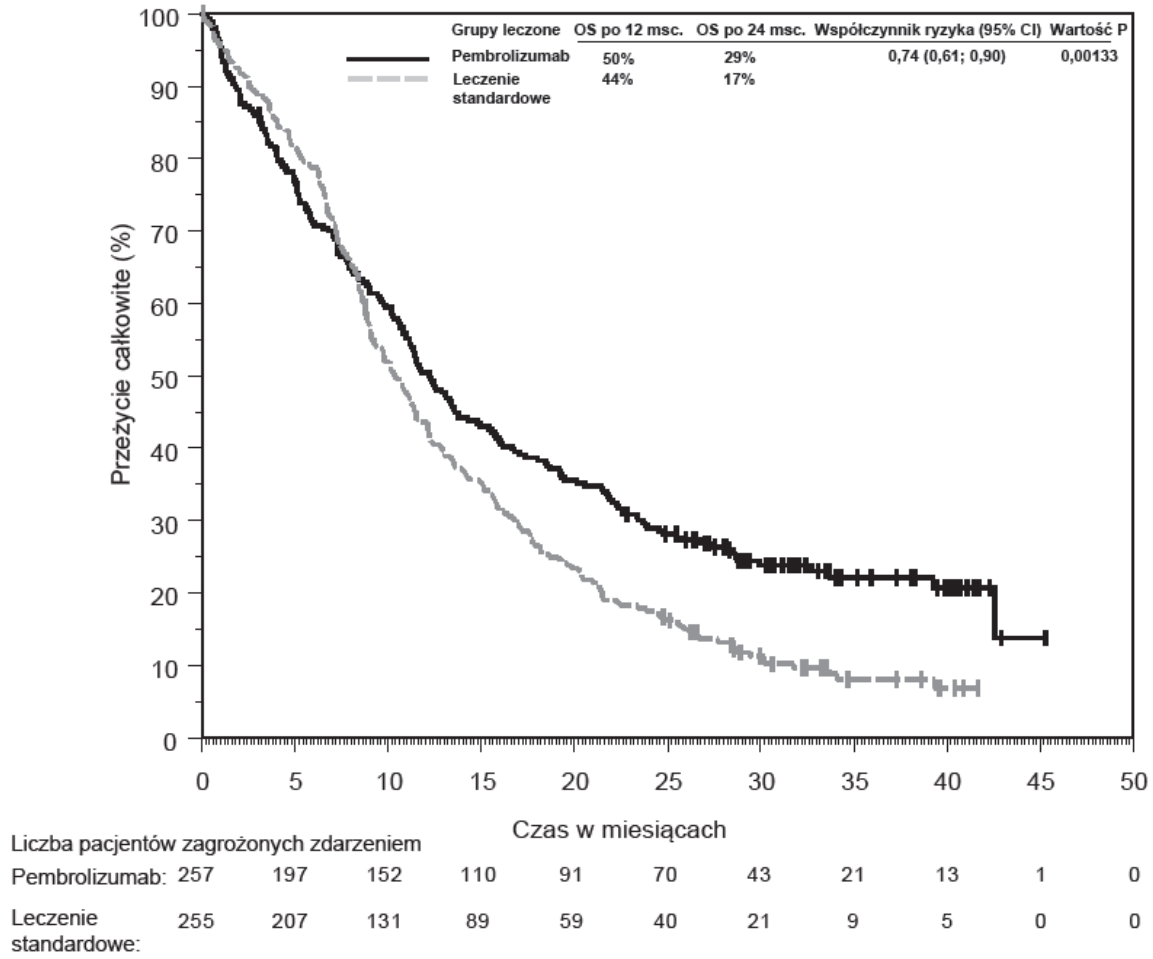
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

‡ Na podstawie wyników testu logarytmicznego rang (log-rank) ze stratyfikacją

§ Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

¶ Na podstawie metody Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją na podstawie wyniku w skali ECOG (0 lub 1), zakażenia wirusem HPV (wynik dodatni lub ujemny) oraz ekspresji PD-L1 (silnie dodatnia lub inna niż silnie dodatnia)

**Rycina 34: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1) otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048**




W badaniu KEYNOTE-048 przeprowadzono analizę pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 20 w tkance nowotworowej [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=126 (49%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=110 (43%) oraz pembrolizumab w monoterapii: n=133 (52%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=122 (48%)] (patrz Tabela 36).

**Tabela 36: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE 048 w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS ≥ 20)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny + 5-FU n=126 | Leczenie standardowe* n=110 | Pembrolizumab w monoterapii n=133 | Leczenie standardowe* n=122 |
|---|---|---|---|---|
| **OS** | | | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 84 (66,7%) | 98 (89,1%) | 94 (70,7%) | 108 (88,5%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 14,7 (10,3; 19,3) | 11,0 (9,2; 13,0) | 14,8 (11,5; 20,6) | 10,7 (8,8; 12,8) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,60 (0,45; 0,82) | | 0,58 (0,44; 0,78) | |
| Wartość p‡ | 0,00044 | | 0,00010 | |
| OS po 6 miesiącach (95% CI) | 74,6 (66,0; 81,3) | 80,0 (71,2; 86,3) | 74,4 (66,1; 81,0) | 79,5 (71,2; 85,7) |
| OS po 12 miesiącach (95% CI) | 57,1 (48,0; 65,2) | 46,1 (36,6; 55,1) | 56,4 (47,5; 64,3) | 44,9 (35,9; 53,4) |
| OS po 24 miesiącach (95% CI) | 35,4 (27,2; 43,8) | 19,4 (12,6; 27,3) | 35,3 (27,3; 43,4) | 19,1 (12,7; 26,6) |
| **PFS** | | | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 106 (84,1%) | 104 (94,5%) | 115 (86,5%) | 114 (93,4%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 5,8 (4,7; 7,6) | 5,3 (4,9; 6,3) | 3,4 (3,2; 3,8) | 5,3 (4,8; 6,3) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,76 (0,58; 1,01) | | 0,99 (0,76; 1,29) | |
| Wartość p‡ | 0,02951 | | 0,46791 | |
| PFS po 6 miesiącach (95% CI) | 49,4 (40,3; 57,9) | 47,2 (37,5; 56,2) | 33,0 (25,2; 41,0) | 46,6 (37,5; 55,2) |
| PFS po 12 miesiącach (95% CI) | 23,9 (16,7; 31,7) | 14,0 (8,2; 21,3) | 23,5 (16,6; 31,1) | 15,1 (9,3; 22,2) |
| PFS po 24 miesiącach (95% CI) | 14,6 (8,9; 21,5) | 5,0 (1,9; 10,5) | 16,8 (10,9; 23,8) | 6,1 (2,7; 11,6) |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | | | |
| ORR§ % (95% CI) | 42,9 (34,1; 52,0) | 38,2 (29,1; 47,9) | 23,3 (16,4; 31,4) | 36,1 (27,6; 45,3) |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | | | |
| Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie | 54 | 42 | 31 | 44 |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 7,1 (2,1+; 39,0+) | 4,2 (1,2+; 31,5+) | 22,6 (2,7+; 43,0+) | 4,2 (1,2+; 31,5+) |

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
‡ Na podstawie wyników testu logarytmicznego rang (log-rank) ze stratyfikacją
§ Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

W badaniu KEYNOTE-048 przeprowadzono analizę eksploracyjną w podgrupach pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS od ≥ 1 do < 20 w tkance nowotworowej [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=116 (45%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=125 (49%) oraz pembrolizumab w monoterapii: n=124 (48%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=133 (52%)] (patrz Tabela 37).

**Tabela 37: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048 w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS od ≥ 1 do < 20)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab + Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + 5-FU n=116 | Leczenie standardowe* n=125 | Pembrolizumab w monoterapii n=124 | Leczenie standardowe* n=133 |
|---|---|---|---|---|
| **OS** | | | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 93 (80,2%) | 115 (92,0%) | 103 (83,1%) | 121 (91,0%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 12,7 (9,4; 15,3) | 9,9 (8,6; 11,5) | 10,8 (9,0; 12,6) | 10,1 (8,7; 12,1) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,71 (0,54; 0,94) | | 0,86 (0,66; 1,12) | |
| OS po 6 miesiącach (95% CI) | 76,7 (67,9; 83,4) | 77,4 (69,0; 83,8) | 67,6 (58,6; 75,1) | 78,0 (70,0; 84,2) |
| OS po 12 miesiącach (95% CI) | 52,6 (43,1; 61,2) | 41,1 (32,4; 49,6) | 44,0 (35,1; 52,5) | 42,4 (33,9; 50,7) |
| OS po 24 miesiącach (95% CI) | 25,9 (18,3; 34,1) | 14,5 (9,0; 21,3) | 22,0 (15,1; 29,6) | 15,9 (10,3; 22,6) |
| **PFS** | | | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 106 (91,4%) | 117 (93,6%) | 113 (91,1%) | 123 (92,5%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 4,9 (4,2; 5,3) | 4,9 (3,7; 6,0) | 2,2 (2,1; 2,9) | 4,9 (3,8; 6,0) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,93 (0,71; 1,21) | | 1,25 (0,96; 1,61) | |
| PFS po 6 miesiącach (95% CI) | 40,1 (31,0; 49,0) | 40,0 (31,2; 48,5) | 24,2 (17,1; 32,0) | 41,4 (32,8; 49,7) |
| PFS po 12 miesiącach (95% CI) | 15,1 (9,1; 22,4) | 11,3 (6,4; 17,7) | 17,5 (11,4; 24,7) | 12,1 (7,2; 18,5) |
| PFS po 24 miesiącach (95% CI) | 8,5 (4,2; 14,7) | 5,0 (1,9; 10,1) | 8,3 (4,3; 14,1) | 6,3 (2,9; 11,5) |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | | | |
| ORR‡ % (95% CI) | 29,3 (21,2; 38,5) | 33,6 (25,4; 42,6) | 14,5 (8,8; 22,0) | 33,8 (25,9; 42,5) |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | | | |
| Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie | 34 | 42 | 18 | 45 |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 5,6 (1,6+; 25,6+) | 4,6 (1,4+; 31,4+) | NU (1,5+; 38,9+) | 5,0 (1,4+; 38,7+) |

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
‡ Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa
NU = nie uzyskano

*Badanie KEYNOTE-040: badanie z grupą kontrolną prowadzone u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi stosujących wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniono w badaniu KEYNOTE-040, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym metodą otwartej próby dotyczącym leczenia potwierdzonego w badaniu histopatologicznym płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, jamy ustnej, gardła lub krtani nawrotowego lub z przerzutami u pacjentów, u których wykazano

progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny stosowanej z powodu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami albo po chemioterapii zawierającej pochodne platyny stosowanej w ramach terapii indukującej remisję, jednoczesnej lub adjuwantowej, z nowotworem niepoddającym się leczeniu miejscowemu z zamiarem wyleczenia. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (TPS ≥ 50%), obecności zakażenia HPV i wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG, a następnie randomizowano (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem podawanym w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=247) lub do grup stosujących jeden z trzech standardowych schematów leczenia (n=248): metotreksat podawany w dawce 40 mg/m$^2$ pc. raz w tygodniu (n=64), docetaksel podawany w dawce 75 mg/m$^2$ pc. raz co 3 tygodnie (n=99) lub cetuksymab podawany w dawce nasycającej 400 mg/m$^2$ pc., a następnie w dawce 250 mg/m$^2$ pc. raz w tygodniu (n=71). Leczenie można było kontynuować pomimo wykazania progresji, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i według oceny badacza pacjent odnosił korzyść kliniczną z terapii. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z rakiem nosogardzieli, z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia; pacjentów z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub pacjentów, u których wcześniej zastosowano co najmniej 3 schematy terapii układowej z powodu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego i (lub) z przerzutami. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 9 tygodniach, następnie co 6 tygodni aż do tygodnia 52., i co 9 tygodni przez 24 miesiące.

Wśród 495 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-040, u 129 (26%) wykazano ekspresję PD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Wyjściowa charakterystyka tych 129 pacjentów była następująca: średni wiek 62 lata (40% osób w wieku 65 lat lub starszych), 81% mężczyzn, 78% osób rasy białej, 11% osób rasy żółtej i 2% osób rasy czarnej, 23% i 77% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 lub 1 oraz 19% osób z dodatnim wynikiem testu na obecność HPV w tkance nowotworowej. U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u większości nowotwór w stopniu zaawansowania IV (stopniu zaawansowania IV – 32%, stopniu zaawansowania IVa – 14%, stopniu zaawansowania IVb – 4% i stopniu zaawansowania IVc – 44%). U szesnastu procent (16%) osób nastąpiła progresja choroby po neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, a u 84% zastosowano wcześniej 1-2 schematy terapii układowej z powodu choroby z przerzutami.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite (OS) dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Wyniki wstępnej analizy dla OS wykazały wartość HR wynoszącą 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) z jednostronną wartością p wynoszącą 0,0316. Mediana przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu wynosiła 8,4 miesiąca w porównaniu do 7,1 miesiąca dla leczenia standardowego. W Tabeli 38 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji z TPS ≥ 50%. Na Rycinie 35 przedstawiono krzywą Kaplana–Meiera dla OS w grupie pacjentów z TPS ≥50%.

**Tabela 38: Skuteczność pembrolizumabu podawanego w dawce 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z TPS ≥ 50% stosujących wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny w badaniu KEYNOTE-040**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=64 | Leczenie standardowe* n=65 |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 41 (64%) | 56 (86%) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,53 (0,35; 0,81) | |
| Wartość p‡ | 0,001 | |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 11,6 (8,3; 19,5) | 6,6 (4,8; 9,2) |
| **PFS§** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 52 (81%) | 58 (89%) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,58 (0,39; 0,86) | |
| Wartość p‡ | 0,003 | |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 3,5 (2,1; 6,3) | 2,1 (2,0; 2,4) |
| Wartość (%) po 6 miesiącach (95% CI) | 40,1 (28,1; 51,9) | 17,1 (8,8; 27,7) |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie§** | | |
| ORR % (95% CI) | 26,6 (16,3; 39,1) | 9,2 (3,5; 19,0) |
| Wartość p¶ | 0,0009 | |
| Odpowiedź całkowita | 5% | 2% |
| Odpowiedź częściowa | 22% | 8% |
| Choroba stabilna | 23% | 23% |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie§,#** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | Nie osiągnięto (2,7; 13,8+) | 6,9 (4,2; 18,8) |
| Liczba (%Þ) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy | 9 (66%) | 2 (50%) |

* Metotreksat, docetaksel lub cetuksymab

† Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z leczeniem standardowym) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

‡ Wartość p w teście jednostronnym ustalona na podstawie testu log-rank

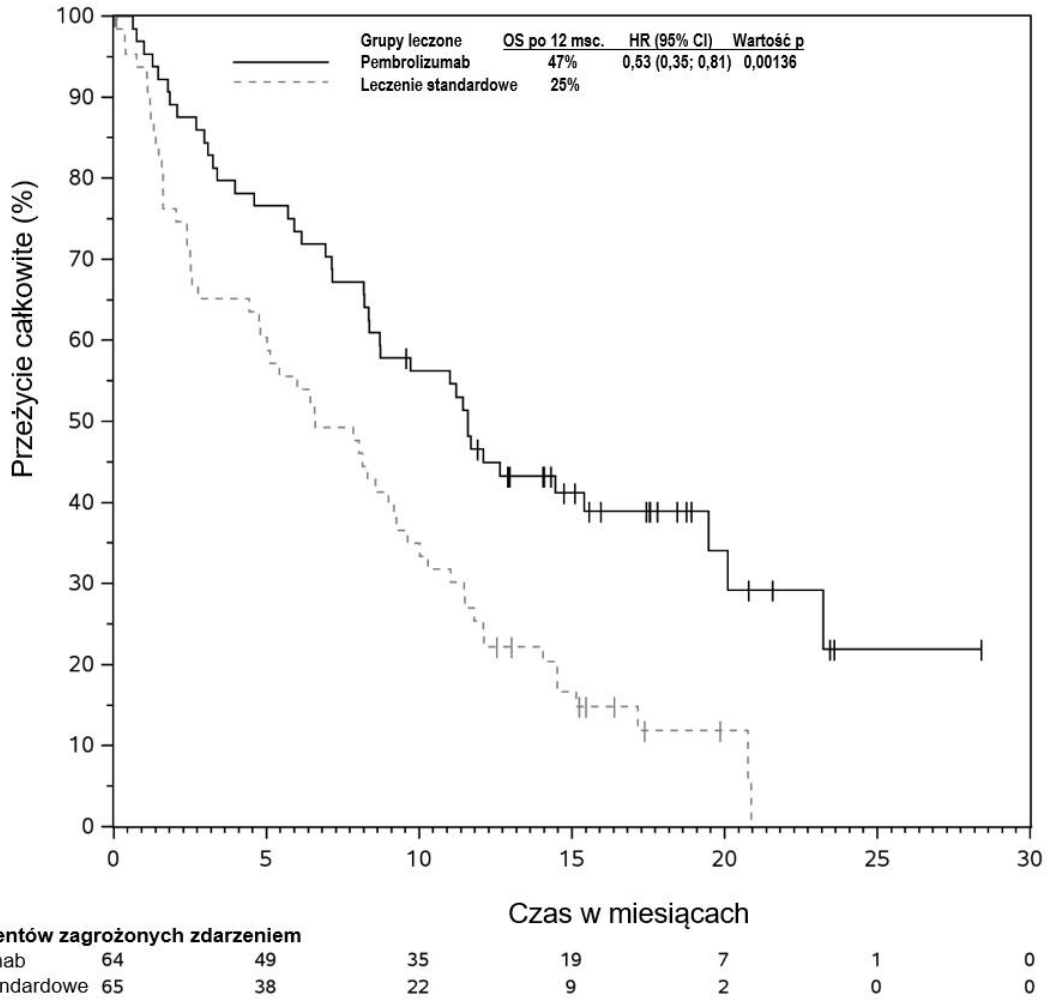
§ Według wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

¶ Na podstawie metody Miettinena–Nurminena

# Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

Þ Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

**Rycina 35: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-040 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (TPS ≥ 50%)**




*Rak nerkowokomórkowy*

*Badanie KEYNOTE-426: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z aksytynibem u wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC)*

Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabu z aksytynibem oceniano w badaniu KEYNOTE-426, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, z udziałem pacjentów z zaawansowanym RCC z komponentą raka jasnokomórkowego, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ani kategorii grupy ryzyka według modelu prognostycznego opracowanego przez International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie kategorii grupy ryzyka (rokowanie korzystne, pośrednie lub niekorzystne) i regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, reszta świata). Pacjentów przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z aksytynibem podawanym doustnie w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów tolerujących aksytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez 2 kolejne cykle leczenia (czyli 6 tygodni) bez występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu w stopniu powyżej 2. oraz z dobrze kontrolowanym ciśnieniem krwi nieprzekraczającym ≤ 150/90 mmHg dozwolone było zwiększenie dawki aksytynibu do 7 mg dwa razy na dobę. Na podstawie takich samych kryteriów dozwolone było zwiększenie dawki aksytynibu do 10 mg dwa razy na dobę. W celu opanowania objawów toksyczności można było przerwać podawanie aksytynibu lub zmniejszyć dawkę tego leku do 3 mg dwa razy na dobę i następnie do 2 mg dwa razy na dobę;

- sunitynib podawany doustnie w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2-tygodniowa przerwa w leczeniu.

Leczenie pembrolizumabem i aksytynibem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub potwierdzonej przez badacza, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu i aksytynibu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono na początku badania, po randomizacji w tygodniu 12., następnie co 6 tygodni do tygodnia 54., a następnie co 12 tygodni.

Ogółem zrandomizowano 861 pacjentów. Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji pacjentów należały: mediana wieku 62 lat (zakres: od 26 do 90 lat); 38% badanych w wieku co najmniej 65 lat; 73% mężczyzn; 79% osób rasy białej i 16% osób rasy żółtej; 80% pacjentów miało wynik stanu sprawności w skali Karnofskiego (KPS) 90-100 i 20% pacjentów miało wynik KPS 70-80; rozkład pacjentów w grupach ryzyka według kategorii IMDC: 31% rokowanie korzystne, 56% rokowanie pośrednie i 13% rokowanie niekorzystne.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: OS oraz PFS (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: ORR i czas trwania odpowiedzi na leczenie (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; wartość p = 0,00005) i w zakresie PFS (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; wartość p = 0,00012) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu z sunitynibem w zaplanowanej analizie etapowej. W Tabeli 39 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności oraz na Rycinach 36 i 37 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na analizie końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 37,7 miesiąca.

**Tabela 39: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab Aksytynib n=432 | Sunitynib n=429 |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 193 (45%) | 225 (52%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 45,7 (43,6; NA) | 40,1 (34,3; 44,2) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,73 (0,60; 0,88) | |
| Wartość p† | 0,00062 | |
| **PFS‡** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 286 (66%) | 301 (70%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 15,7 (13,6; 20,2) | 11,1 (8,9; 12,5) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,68 (0,58; 0,80) | |
| Wartość p† | < 0,00001 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR§ % (95% CI) | 60 (56; 65) | 40 (35; 44) |
| Odpowiedź całkowita | 10% | 3% |
| Odpowiedź częściowa | 50% | 36% |
| Wartość p¶ | < 0,0001 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 23,6 (1,4+; 43,4+) | 15,3 (2,3; 42,8+) |
| Liczba (%#) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 30 miesięcy | 87 (45%) | 29 (32%) |

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Nominalna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

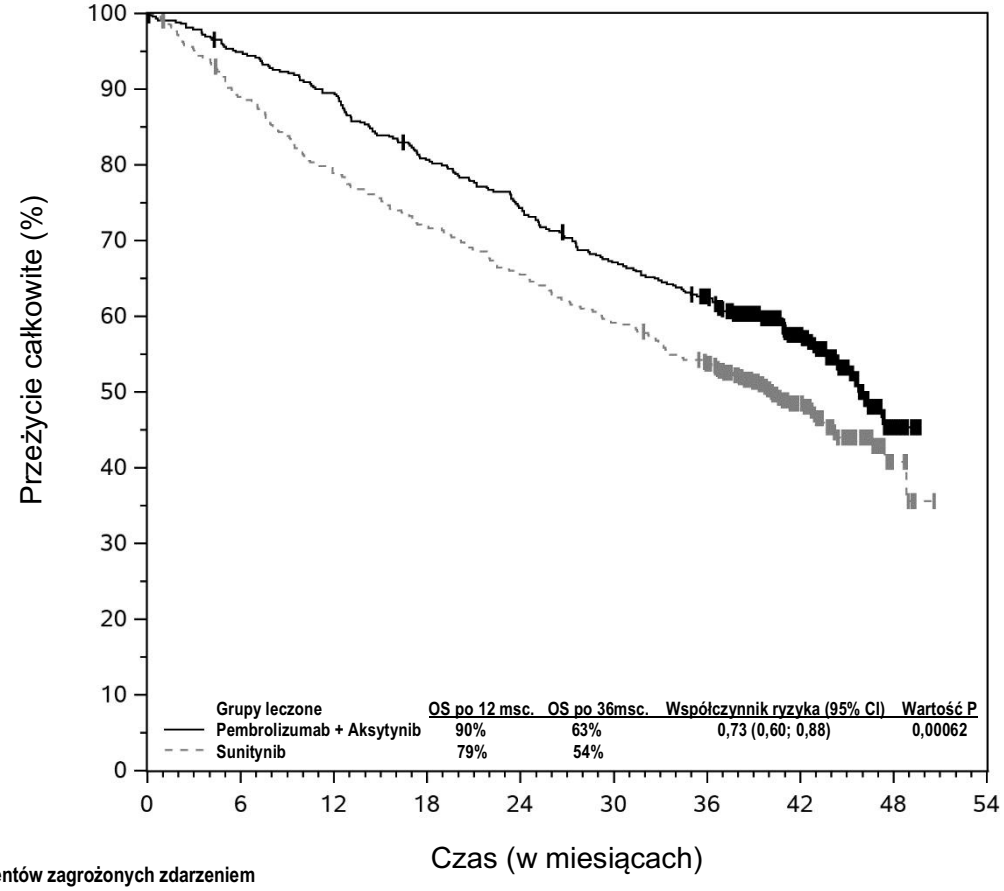
§ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

¶ Nominalna wartość p na podstawie metody Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją na podstawie grupy ryzyka IMDC i regionu geograficznego. W zaplanowanej analizie etapowej wartości ORR (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 12,8 miesiąca), uzyskano statystycznie istotnie lepszą wartość ORR w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem z aksytynibem w porównaniu z sunitynibem (wartość p < 0,0001)

\# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

NA = niedostępne

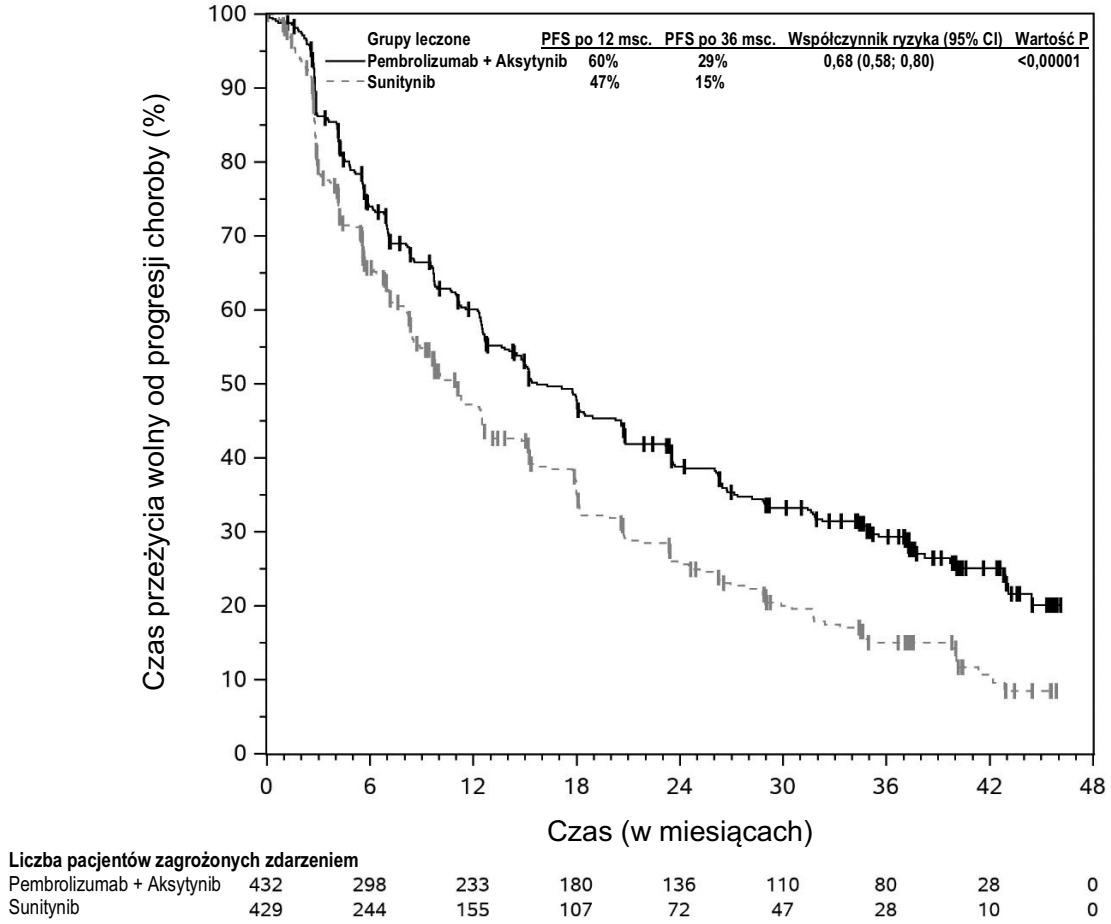
**Rycina 36: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Aksytynib | 432 | 407 | 384 | 345 | 318 | 286 | 259 | 141 | 16 | 0 |
| Sunitynib | 429 | 379 | 336 | 306 | 279 | 252 | 224 | 110 | 12 | 0 |

**Rycina 37: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




W badaniu KEYNOTE-426 przeprowadzono analizy w podgrupach pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 [leczenie skojarzone pembrolizumabem i aksytynibem: n=243 (56%) w porównaniu z sunitynibem: n=254 (59%)]; oraz CPS < 1 [leczenie skojarzone pembrolizumabem i aksytynibem: n=167 (39%) w porównaniu z sunitynibem: n=158 (37%)]. Korzystny wpływ na OS oraz PFS obserwowano niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Badanie KEYNOTE-426 nie miało mocy pozwalającej na ocenę skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach.

W Tabeli 40 zestawiono parametry oceny skuteczności w poszczególnych kategoriach grupy ryzyka IMDC na podstawie analizy końcowej OS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 37,7 miesiąca.

**Tabela 40: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426 w zależności od kategorii grupy ryzyka według IMDC**

| Punkt końcowy* | Pembrolizumab + Aksytynib n=432 | Sunitynib n=429 | Pembrolizumab + Aksytynib w porównaniu z Sunitynibem |
|---|---|---|---|
| **OS** | **Odsetek osób z 12-miesięcznym OS, % (95% CI)** | | **HR OS (95% CI)** |
| Rokowanie korzystne | 95,6 (90,5; 98,0) | 94,6 (89,0; 97,4) | 1,17 (0,76; 1,80) |
| Rokowanie pośrednie | 90,7 (86,2; 93,8) | 77,6 (71,8; 82,3) | 0,67 (0,52; 0,86) |
| Rokowanie niekorzystne | 69,6 (55,8; 79,9) | 45,1 (31,2; 58,0) | 0,51 (0,32; 0,81) |
| **PFS** | **Mediana (95% CI), miesiące** | | **HR PFS (95% CI)** |
| Rokowanie korzystne | 20,7 (15,2; 28,9) | 17,8 (12,5; 20,7) | 0,76 (0,56; 1,03) |
| Rokowanie pośrednie | 15,3 (12,5; 20,8) | 9,7 (8,0; 12,4) | 0,69 (0,55; 0,86) |
| Rokowanie niekorzystne | 4,9 (2,8; 12,4) | 2,9 (2,7; 4,2) | 0,53 (0,33; 0,84) |
| **Potwierdzony ORR** | **% (95% CI)** | | **Różnica ORR, % (95% CI)** |
| Rokowanie korzystne | 68,8 (60,4; 76,4) | 50,4 (41,5; 59,2) | 18,5 (6,7; 29,7) |
| Rokowanie pośrednie | 60,5 (54,0; 66,8) | 39,8 (33,7; 46,3) | 20,7 (11,8; 29,2) |
| Rokowanie niekorzystne | 39,3 (26,5; 53,2) | 11,5 (4,4; 23,4) | 27,7 (11,7; 42,8) |

* n (%) dla korzystnych, pośrednich i niekorzystnych kategorii grup ryzyka dla pembrolizumabu i aksytynibu w porównaniu z sunitynibem wynosiło odpowiednio: 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%)

*Badanie KEYNOTE-581 (CLEAR): badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z lenwatynibem u wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC)*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z lenwatynibem w leczeniu pierwszej linii oceniono w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR), wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem 1069 pacjentów z zaawansowanym RCC z komponentą raka jasnokomórkowego, w tym z innymi cechami histopatologicznymi, takimi jak cechy mięsakowate i raka brodawkowatego. Do badania włączono pacjentów niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie regionu geograficznego (Ameryka Północna w porównaniu z Europą Zachodnią, w porównaniu z „resztą świata") oraz grup prognostycznych Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (rokowanie korzystne w porównaniu z pośrednim, w porównaniu z niekorzystnym).

Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab podawany dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie maksymalnie przez 24 miesiące w skojarzeniu z lenwatynibem podawanym doustnie w dawce 20 mg raz na dobę;
- lenwatynib podawany doustnie w dawce 18 mg raz na dobę w skojarzeniu z ewerolimusem podawanym doustnie w dawce 5 mg raz na dobę;
- sunitynib podawany doustnie w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 2-tygodniowa przerwa w leczeniu.

Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby, zgodnie z ustaleniami badacza i potwierdzonymi na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryterami

RECIST, wersja 1.1. Podawanie pembrolizumabu z lenwatynibem było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan pacjenta był stabilny klinicznie i według opinii badacza, pacjent odnosił korzyść kliniczną z leczenia. Leczenie pembrolizumabem kontynuowano maksymalnie przez 24 miesiące; jednak leczenie lenwatynibem można było kontynuować dłużej niż przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono na początku badania, a następnie co 8 tygodni.

W badanej populacji (355 pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem podawanym z lenwatynibem oraz 357 pacjentów w grupie leczonej sunitynibem), do wyjściowych podstawowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 62 lata (zakres: od 29 do 88 lat), 41% osób w wieku 65 lat lub starszych; 74% mężczyzn; 75% osób rasy białej, 21% osób rasy żółtej, 1% osób rasy czarnej oraz 2% osób innych ras; u 17% i 83% pacjentów miało wyjściowy wynik stanu sprawności w skali Karnofskiego (KPS) odpowiednio 70 do 80 i 90 do 100; rozkład pacjentów w grupach ryzyka według kategorii IMDC był następujący: 33% rokowanie korzystne, 56% rokowanie pośrednie i 10% rokowanie niekorzystne, a w zależności od grup prognostycznych MSKCC: 27% rokowanie korzystne, 64% rokowanie pośrednie i 9% rokowanie niekorzystne. U 99% pacjentów stwierdzono chorobę z przerzutami, a choroba miejscowo zaawansowana była obecna u 1%. Częste umiejscowienie przerzutów u pacjentów to: płuca (69%), węzły chłonne (46%) i kości (26%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS oceniony na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały OS i ORR. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę PFS (HR 0,39; 95% CI: 0,32; 0,49; wartość p < 0,0001), OS (HR 0,66; 95% CI: 0,49; 0,88; wartość p 0,0049) i ORR (71%; [95% CI: 66; 76] w porównaniu z 36%; [95% CI: 31; 41]; wartość p < 0,0001) u pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z lenwatynibem w porównaniu z sunitynibem w zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu obserwacji przeżycia wynoszącą 26,5 miesiąca, i medianą czasu trwania leczenia pembrolizumabem stosowanym z lenwatynibem wynoszącą 17,0 miesięcy. Pierwszorzędowa analiza OS nie została skorygowana z uwzględnieniem kolejnych terapii.

Wyniki badania KEYNOTE-581 (CLEAR) dotyczące skuteczności w protokole zaplanowanej końcowej analizy z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 49,4 miesiąca podsumowano w Tabeli 41 oraz na Rycinach 38 i 39. Wyniki dotyczące PFS były spójne we wcześniej zaplanowanych podgrupach, w grupach prognostycznych MSKCC i statusów ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Wyniki oceny skuteczności według grupy prognostycznej MSKCC podsumowano w Tabeli 42.

**Tabela 41: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie i Lenwatynib n=355 | Sunitynib n=357 |
|---|---|---|
| **PFS**[*] | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 207 (58%) | 214 (60%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 23,9 (20,8; 27,7) | 9,2 (6,0; 11,0) |
| Współczynnik ryzyka[†] (95% CI) | 0,47 (0,38; 0,57) | |
| Wartość p[‡] | < 0,0001 | |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 149 (42%) | 159 (45%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 53,7 (48,7; NU) | 54,3 (40,9; NU) |
| Współczynnik ryzyka[†] (95% CI) | 0,79 (0,63; 0,99) | |
| Wartość p[‡] | 0,0424 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR[§] % (95% CI) | 71% (66,6; 76,0) | 37% (31,7; 41,7) |
| Odpowiedź całkowita | 18% | 5% |
| Odpowiedź częściowa | 53% | 32% |
| Wartość p[¶] | < 0,0001 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie**[#] | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 26,7 (1,64+; 55,92+) | 14,7 (1,64+; 54,08+) |

[*] Pierwszorzędowa analiza PFS obejmowała cenzurowanie danych dotyczących nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki PFS z cenzurowaniem i bez cenzurowania danych dotyczących nowego leczenia przeciwnowotworowego były spójne

[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[‡] Nominalna wartość p, dwustronna, na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

[§] Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

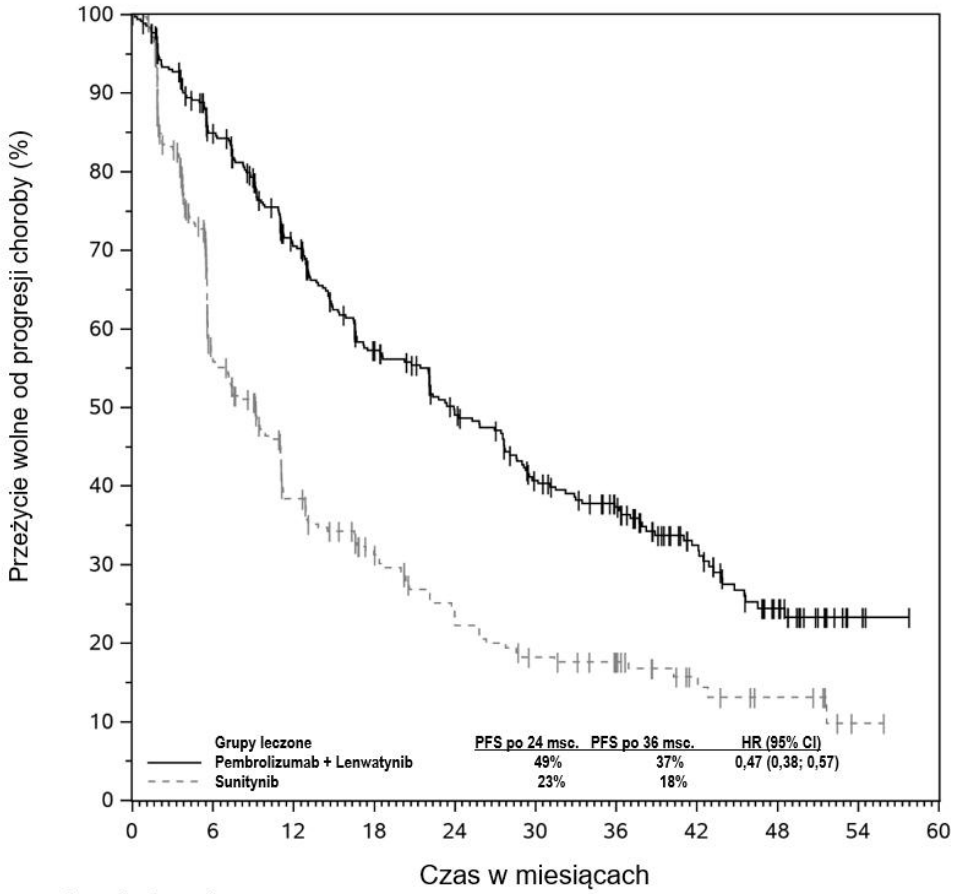
[¶] Nominalna dwustronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu Cochrana-Mantela-Haenszela (ang. CMH, Cochran-Mantel-Haenszel). We wcześniej zaplanowanej analizie końcowej dotyczącej ORR (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 17,3 miesiąca) uzyskano statystycznie istotnie lepszą wartość ORR w przypadku porównania schematu leczenia pembrolizumabem z lenwatynibem z leczeniem sunitynibem (iloraz szans: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], wartość p < 0,0001)

[#] Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

NU = nie uzyskano

Końcowa analiza OS nie została skorygowana z uwzględnieniem kolejnych terapii, przy czym 195 na 357 (54,6%) pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib i 56 na 355 (15,8%) pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem otrzymywało późniejsze leczenie anty PD-1 i PD-L1.

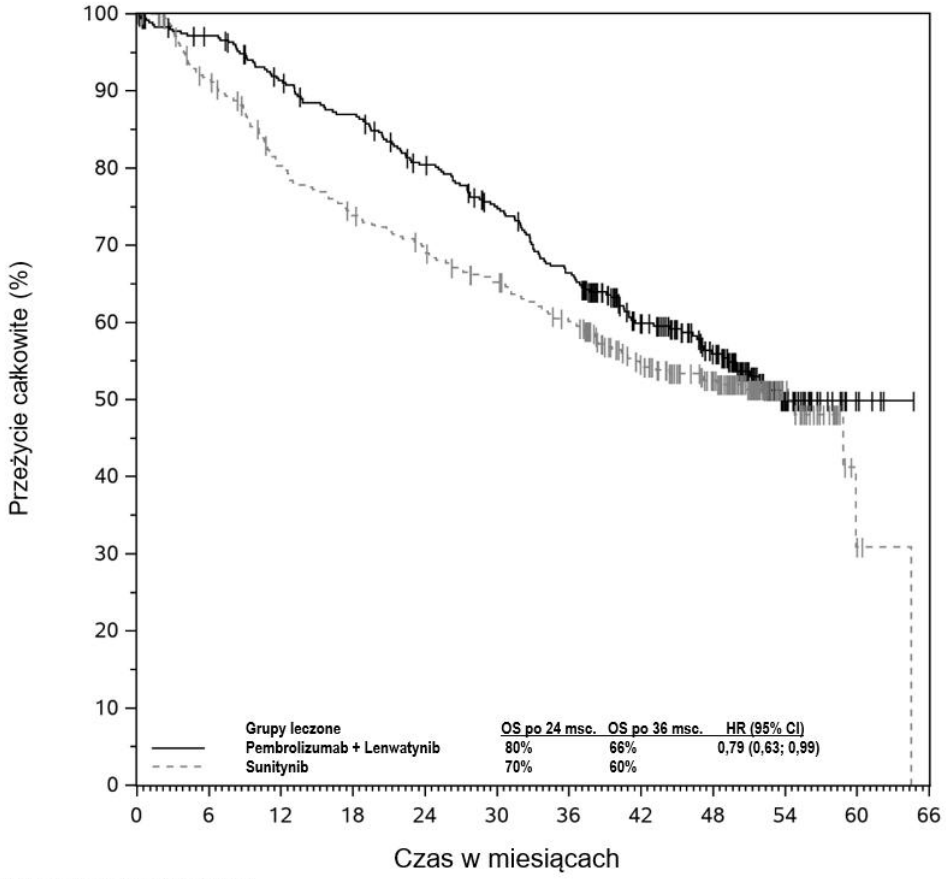
**Rycina 38: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Lenwatynib | 355 | 276 | 213 | 161 | 128 | 99 | 81 | 49 | 25 | 4 | 0 |
| Sunitynib | 357 | 145 | 85 | 59 | 41 | 30 | 23 | 12 | 7 | 1 | 0 |

**Rycina 39: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Lenwatynib | 355 | 338 | 313 | 296 | 269 | 245 | 216 | 158 | 117 | 34 | 5 | 0 |
| Sunitynib | 357 | 308 | 264 | 242 | 226 | 208 | 188 | 145 | 108 | 33 | 3 | 0 |

Badanie KEYNOTE-581 (CLEAR) nie miało mocy pozwalającej na ocenę skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach.

Przeprowadzono analizy w podgrupach w zależności od grup prognostycznych MSKCC.
W Tabeli 42 podsumowano parametry oceny skuteczności według grupy prognostycznej MSKCC na podstawie końcowej analizy OS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 49,4 miesiąca.

**Tabela 42: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR) w zależności od grupy prognostycznej MSKCC**

| | Pembrolizumab + Lenwatynib (n=355) | | Sunitynib (n=357) | | Pembrolizumab + Lenwatynib w porównaniu z Sunitynibem |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Liczba pacjentów** | **Liczba zdarzeń** | **Liczba pacjentów** | **Liczba zdarzeń** | |
| **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) według BICR*** | | | | | **PFS HR (95% CI)** |
| Rokowanie korzystne | 96 | 56 | 97 | 65 | 0,46 (0,32; 0,67) |
| Rokowanie pośrednie | 227 | 129 | 228 | 130 | 0,51 (0,40; 0,65) |
| Rokowanie niekorzystne | 32 | 22 | 32 | 19 | 0,18 (0,08; 0,42) |
| **Przeżycie całkowite (OS)*** | | | | | **OS HR (95% CI)** |
| Rokowanie korzystne† | 96 | 27 | 97 | 31 | 0,89 (0,53; 1,50) |
| Rokowanie pośrednie | 227 | 104 | 228 | 108 | 0,81 (0,62; 1,06) |
| Rokowanie niekorzystne | 32 | 18 | 32 | 20 | 0,59 (0,31; 1,12) |

*Mediana czasu obserwacji: 49,4 miesiąca (data odcięcia danych – 31 lipiec 2022 r.)

*Badanie KEYNOTE-B61: jednoramienne, prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy II*
Dodatkowe dane są dostępne z jednoramiennego, prowadzonego metodą otwartej próby badania fazy II KEYNOTE-B61 dotyczącego stosowania pembrolizumabu (400 mg co 6 tygodni) w skojarzeniu z lenwatynibem (20 mg raz na dobę) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami RCC o typie histologicznym innym niż jasnokomórkowy (n=158), w tym 59% o typie brodawkowatym, 18% chromofobowym, 4% translokacyjnym, 1% rdzeniastym, 13% niesklasyfikowanym i 6% inny. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) wynosił 50,6% (95% CI: 42,6; 58,7), a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 19,5 miesiąca (95% CI: 15,3; NU).

*Badanie KEYNOTE-564: badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone z udziałem pacjentów leczonych adjuwantowo po resekcji raka nerkowokomórkowego (ang. RCC)*
Skuteczność leczenia pembrolizumabem w leczeniu adjuwantowym RCC oceniono w badaniu KEYNOTE-564, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 994 pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu, zdefiniowanym jako pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko lub M1 bez objawów choroby (ang. NED, no evidence of disease). Kategoria pośredniego wysokiego ryzyka obejmowała: pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi; pT3, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub przerzutów odległych (M0). Kategoria wysokiego ryzyka obejmowała: pT4, każdy stopień złośliwości histologicznej N0 i M0; dowolny pT, każdy stopień złośliwości histologicznej z zajęciem węzłów chłonnych i M0. Kategoria M1 NED obejmowała pacjentów z chorobą z przerzutami po przeprowadzonej całkowitej resekcji zmian pierwotnych i przerzutowych. Pacjenci musieli zostać poddani częściowej, nefroprotekcyjnej lub radykalnej, całkowitej nefrektomii (oraz całkowitej resekcji litej, izolowanej zmiany i (lub) zmian przerzutowych w tkankach miękkich u uczestników z M1 NED) z ujemnymi marginesami chirurgicznymi ≥ 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Pacjentów z RCC z komponentą raka jasnokomórkowego przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=496) lub do grupy otrzymującej placebo (n=498) przez okres do 1 roku do momentu pojawienia się nawrotu choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Randomizację stratyfikowano na podstawie statusu przerzutów (M0, M1 NED) oraz wśród grupy M0, następnie stratyfikowano na podstawie wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG (0;1) oraz regionu geograficznego (Stany

Zjednoczone, region inny niż Stany Zjednoczone). Rozpoczynając od randomizacji, pacjentom wykonywano badania obrazowe co 12 tygodni przez okres pierwszych dwóch lat, następnie co 16 tygodni od 3. do 5. roku badania, a później co 24 tygodnie co roku.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 994 pacjentów należały: mediana wieku 60 lat (zakres: od 25 do 84 lat), 33% osób w wieku 65 lat lub starszych; 71% mężczyzn; oraz 85% z wynikiem stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 i 15% z wynikiem stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1. U 94% występował stopień N0; u 83% nie wykazano cech mięsakowatych; u 86% występował pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi, lub pT3; u 8% występował pT4 lub z zajęciem węzłów chłonnych; i u 6% osób występował M1 NED. Wyjściowe cechy charakterystyczne i cechy demograficzne były zasadniczo porównywalne w grupie leczonej pembrolizumabem i w grupie otrzymującej placebo.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był oceniany przez badacza czas przeżycia wolny od choroby (ang. DFS). Głównym drugorzędowym punktem końcowym oceny było OS. Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę dla DFS i OS u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 23,9 miesiąca, HR dla DFS wynosił 0,68 (95% CI 0,53; 0,87; wartość p = 0,0010). Wyniki skuteczności z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 55,8 miesięcy przedstawiono w Tabeli 43 i na Rycinach 40 i 41.

**Tabela 43: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-564**

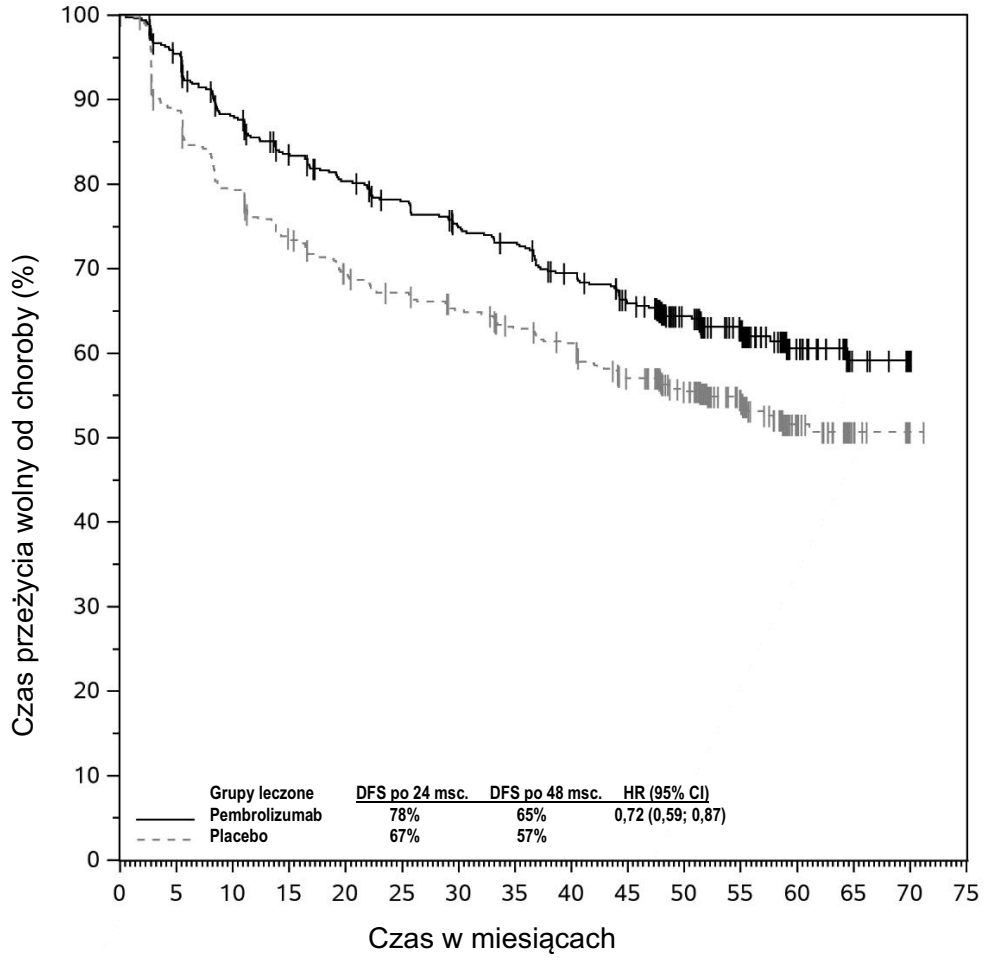
| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=496** | **Placebo n=498** |
|---|---|---|
| **DFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 174 (35%) | 224 (45%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (54,9; NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,72 (0,59; 0,87) | |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 55 (11%) | 86 (17%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (NU; NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,62 (0,44; 0,87) | |
| Wartość p† | 0,0024 | |

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

NU = nie uzyskano

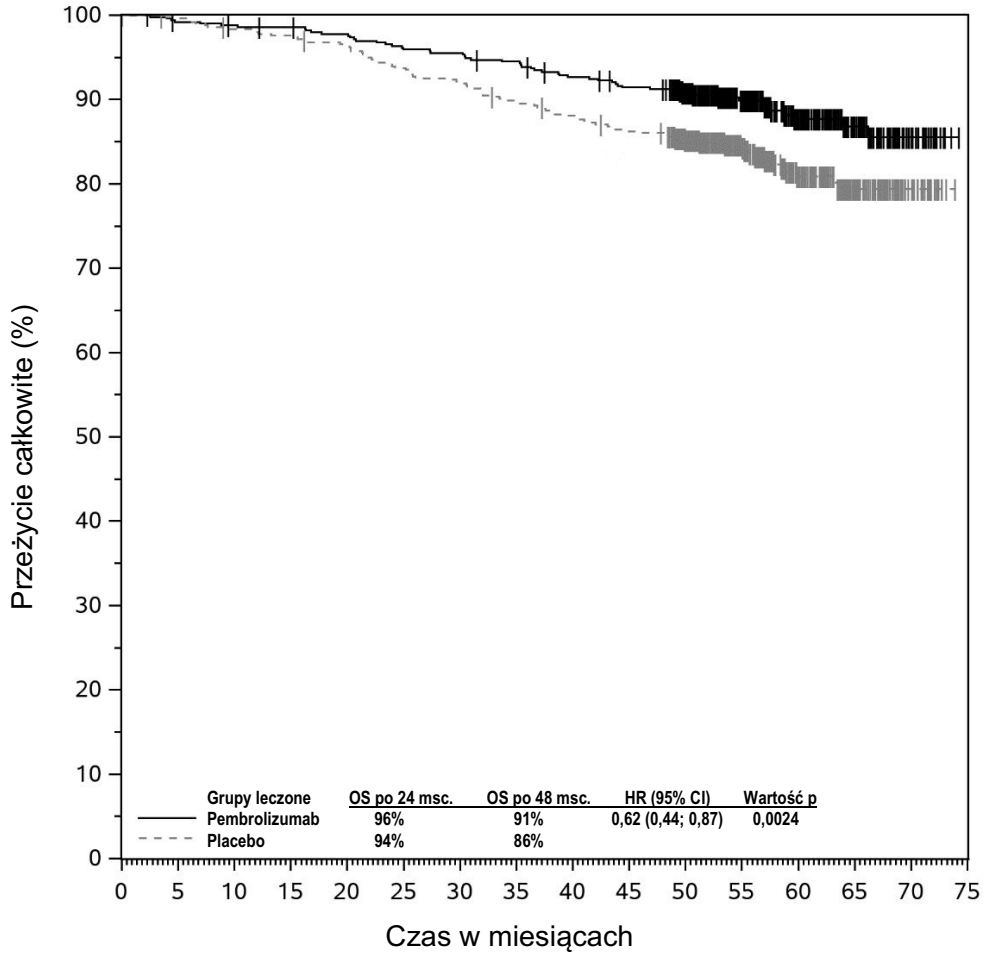
**Rycina 40: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-564 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

**Rycina 41: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-564 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

*Nowotwory z MSI-H lub dMMR*

*Rak jelita grubego*

*Badanie KEYNOTE-177: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem jelita grubego (ang. CRC) z przerzutami z MSI-H lub dMMR*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniano w badaniu KEYNOTE-177, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, do którego włączono pacjentów z nieleczonym wcześniej CRC z przerzutami z MSI-H lub dMMR. Status MSI lub MMR (naprawa niedopasowań) w tkance nowotworowej określano lokalnie odpowiednio metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. PCR, polymerase chain reaction) lub testem immunohistochemicznym (IHC). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego.

Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub do grupy stosującej leki podawane dożylnie co 2 tygodnie w ramach następujących schematów chemioterapii wybranych przez badacza:

- mFOLFOX6 (oksaliplatyna, leukoworyna i fluorouracyl (ang. FU, fluorouracil)) lub mFOLFOX6 w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem: oksaliplatyna w dawce 85 mg/m$^2$, leukoworyna w dawce 400 mg/m$^2$ (lub lewoleukoworyna w dawce 200 mg/m$^2$) i FU w bolusie 400 mg/m$^2$ w dniu 1., a następnie FU w dawce 2400 mg/m$^2$ przez 46-48 godzin. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. w dniu 1. lub cetuksymab w dawce 400 mg/m$^2$ w pierwszej infuzji, a następnie w dawce 250 mg/m$^2$ co tydzień;
- FOLFIRI (irynotekan, leukoworyna i fluorouracyl (ang. FU, fluorouracil)) lub FOLFIRI w skojarzeniu z bewacyzumabem albo cetuksymabem: irynotekan w dawce 180 mg/m$^2$, leukoworyna w dawce 400 mg/m$^2$ (lub lewoleukoworyna w dawce 200 mg/m$^2$) i FU w bolusie 400 mg/m$^2$ w dniu 1., a następnie FU w dawce 2400 mg/m$^2$ przez 46-48 godzin. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. w dniu 1. lub cetuksymab w dawce 400 mg/m$^2$ w pierwszej infuzji, a następnie w dawce 250 mg/m$^2$ co tydzień.

Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności. Pacjentów leczonych pembrolizumabem, u których nie nastąpiła progresja choroby, można było leczyć maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni. Pacjentom randomizowanym do grupy stosującej chemioterapię proponowano leczenie pembrolizumabem w chwili stwierdzenia progresji choroby.

Ogółem 307 pacjentów włączono do badania i randomizowano do grupy otrzymującej pembrolizumab (n=153) lub do grupy stosującej chemioterapię (n=154). Do wyjściowych cech charakterystycznych tych pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (zakres: od 24 do 93 lat), 47% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 50% mężczyzn; 75% osób rasy białej i 16% osób rasy żółtej; 52% i 48% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 lub 1. Status mutacji: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. W grupie 143 pacjentów stosujących chemioterapię 56% osób otrzymywało schemat mFOLFOX6 sam lub w skojarzeniu z bewacyzumabem albo cetuksymabem, a 44% osób otrzymywało schemat FOLFIRI sam lub w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem.

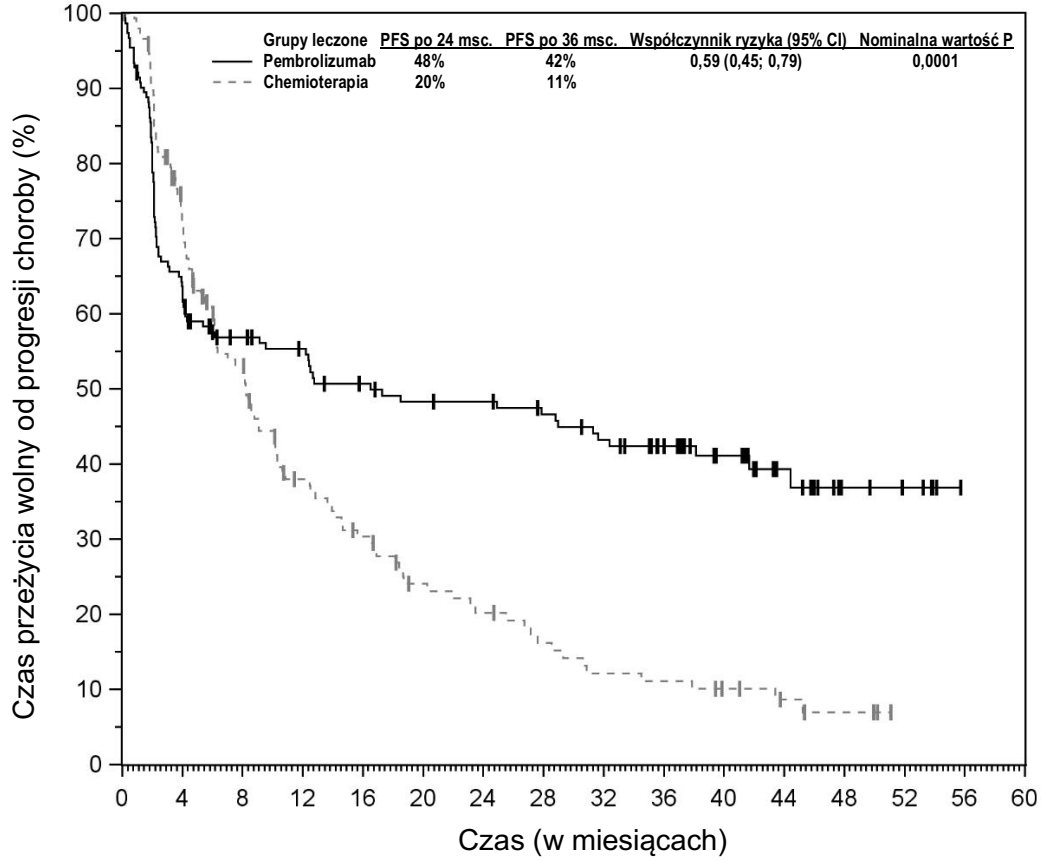
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę PFS (HR 0,60; 95% CI; 0,45; 0,80; wartość p 0,0002) u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię po zaplanowanej analizie końcowej dla PFS. Nie było statystycznie istotnej różnicy między grupą otrzymującą pembrolizumab, a grupą otrzymującą chemioterapię w analizie końcowej OS, w której 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej chemioterapię zmieniło leczenie i otrzymywało leczenie anty-PD-1/PD-L1, w tym pembrolizumab. W Tabeli 44 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności oraz na Rycinach 42 i 43 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera zaktualizowanego PFS oraz OS na podstawie analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 38,1 miesiąca (zakres: od 0,2 do 58,7 miesiąca).

**Tabela 44: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-177**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=153 | Chemioterapia n=154 |
|---|---|---|
| **PFS*** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 86 (56%) | 117 (76%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 16,5 (5,4; 38,1) | 8,2 (6,1; 10,2) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,59 (0,45; 0,79) | |
| Wartość p‡ | 0,0001 | |
| **OS§** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 62 (41%) | 78 (51%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (49,2; NU) | 36,7 (27,6; NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,74 (0,53; 1,03) | |
| Wartość p§ | 0,0359 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR % (95% CI) | 45% (37,1; 53,3) | 33% (25,8; 41,1) |
| Odpowiedź całkowita | 13% | 4% |
| Odpowiedź częściowa | 32% | 29% |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | NU (2,3+; 53,5+) | 10,6 (2,8; 48,3+) |
| Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 24 miesiące¶ | 84% | 34% |

* Z dodatkowymi 12 miesiącami obserwacji po zaplanowanej analizie końcowej dla PFS
† Na podstawie modelu regresji Coxa
‡ Wartość p jest nominalna
§ Nieistotne statystycznie po korekcie uwzględniającej liczebność
¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera
NU = Nie uzyskano

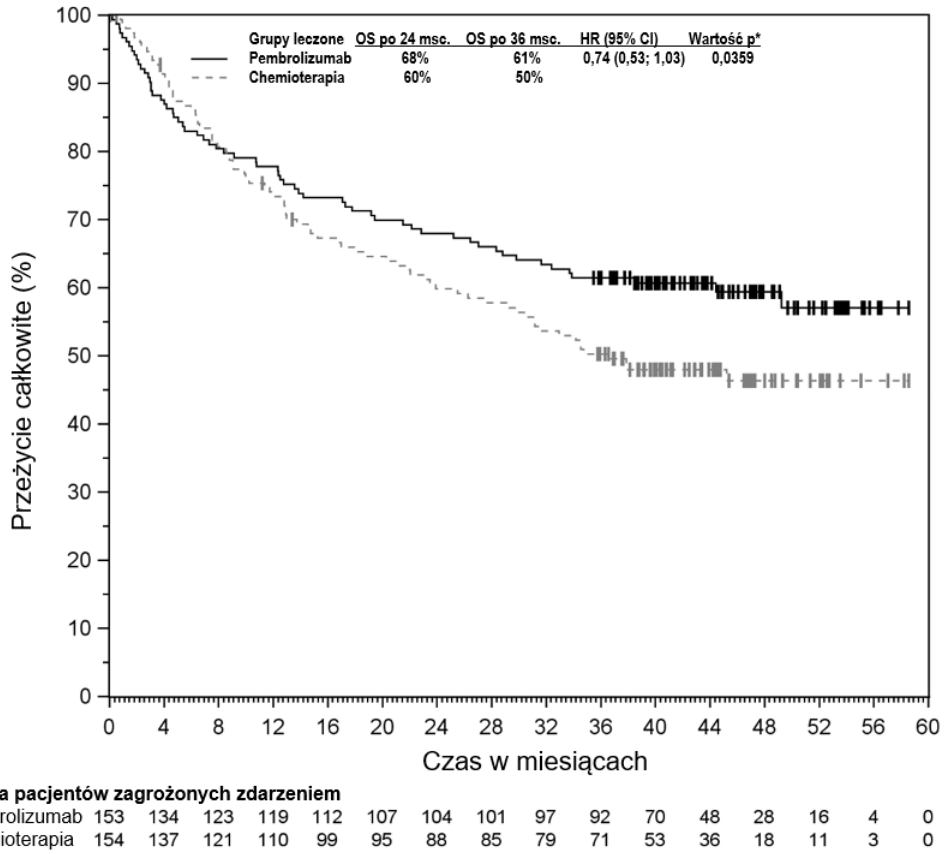
**Rycina 42: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-177 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab | 153 | 96 | 77 | 72 | 64 | 60 | 59 | 55 | 50 | 42 | 28 | 16 | 7 | 5 | 0 | 0 |
| Chemioterapia | 154 | 101 | 69 | 45 | 35 | 25 | 21 | 16 | 12 | 11 | 8 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 |

**Rycina 43: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-177 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




* Nieistotne statystycznie po korekcie uwzględniającej liczebność

*Badanie KEYNOTE-164: badanie prowadzone metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem jelita grubego (ang. CRC) z MSI-H lub dMMR, którzy otrzymali wcześniej leczenie*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniono w badaniu KEYNOTE-164, wieloośrodkowym, nierandomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, wielokohortowym badaniu fazy II z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami CRC z MSI-H lub dMMR, u których stwierdzono progresję po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych fluoropirymidyny w skojarzeniu z irynotekanem i (lub) oksaliplatyną.

Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuowanie leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby, leczono przez maksymalnie 24 miesiące (do 35 cykli). Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 124 pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-164 należały: mediana wieku 56 lat (35% osób w wieku 65 lat lub starszych); 56% mężczyzn; 68% osób rasy białej, 27% osób rasy żółtej; 41% oraz 59% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 oraz 1. Dwanaście procent pacjentów miało mutacje BRAF, a 36% mutacje RAS; odpowiednio u 39% i 34% nie określono statusu mutacji BRAF i RAS. U dziewięćdziesięciu siedmiu procent pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u 3% stopień zaawansowania nowotworu M0 (miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny). Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linii leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, PFS i OS. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 37,3 miesiąca (zakres: od 0,1 do 65,2). Wyniki oceny skuteczności podsumowano w Tabeli 45.

**Tabela 45: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-164**

| **Punkt końcowy** | **n=124** |
|---|---|
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*** | |
| ORR % (95% CI) | 34% (25,6; 42,9) |
| Odpowiedź całkowita | 10% |
| Odpowiedź częściowa | 24% |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie*** | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | NU (4,4; 58,5+) |
| Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 36 miesięcy# | 92% |

* Na podstawie pacjentów z najlepszą obiektywną odpowiedzią na leczenie jako potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią
\# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera
\+ Oznacza brak choroby postępującej do czasu ostatniej oceny zmian chorobowych
NU = nie uzyskano

Obiektywne odpowiedzi obserwowano niezależnie od statusu mutacji BRAF lub RAS.

*Nowotwory inne niż rak jelita grubego*
*Badanie KEYNOTE-158: badanie prowadzone metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem endometrium, żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych z MSI-H lub dMMR, którzy otrzymali wcześniej leczenie*
Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniono u 377 pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami guzami litymi z MSI-H lub dMMR innymi niż CRC, włączonych do wieloośrodkowego, nierandomizowanego badania fazy II prowadzonego metodą otwartej próby (KEYNOTE-158), w tym pacjentów z rakiem endometrium, żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych. Status MSI lub MMR w tkance nowotworowej określano prospektywnie za pomocą odpowiednio metody PCR lub testu IHC.

Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuowanie leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby, leczono przez maksymalnie 24 miesiące (do 35 cykli). Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni w pierwszym roku, następnie co 12 tygodni.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 83 pacjentów z rakiem endometrium nalażały: mediana wieku 64 lata (zakres: od 42 do 86 lat), 46% osób w wieku 65 lat lub starszych; 84% osób rasy białej, 6% osób rasy żółtej i 4% osób rasy czarnej; oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (46%) i 1 (54%). U dziewięćdziesięciu ośmiu procent pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u 2% stopień zaawansowania nowotworu M0. Czterdzieści siedem procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linie leczenia.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 67 pacjentów z rakiem żołądka należały: mediana wieku 68 lat (zakres: od 41 do 89 lat), 61% osób w wieku 65 lat lub starszych; 64% mężczyzn; 61% osób rasy białej, 25% osób rasy żółtej; oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (43%) i 1 (57%). U wszystkich pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1. Czterdzieści pięć procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linie leczenia.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 33 pacjentów z rakiem jelita cienkiego należały: mediana wieku 60 lat (zakres: od 21 do 78 lat); 39% osób w wieku 65 lat lub starszych; 58% mężczyzn; 85% osób rasy białej, 9% osób rasy żółtej; oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (52%) i 1 (48%). U dziewięćdziesięciu siedmiu procent pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u 3% stopień zaawansowania nowotworu M0. Trzydzieści trzy procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linie leczenia. U wszystkich pacjentów typem histologicznym nowotworu był gruczolakorak.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 22 pacjentów z rakiem dróg żółciowych należały: mediana wieku 61 lat (zakres: od 40 do 77 lat); 41% osób w wieku 65 lat lub starszych; 73% mężczyzn; 91% osób rasy białej, 9% osób rasy żółtej; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (45%) i 1 (55%); oraz u 82% stopień zaawansowania nowotworu M1, a 18% stopień zaawansowania nowotworu M0. Czterdzieści jeden procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linie leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, PFS i OS. Mediana czasu trwania obserwacji w miesiącach wynosiła 53,5 (zakres: od 1,5 do 99,4) dla raka endometrium, 12,9 (zakres: od 1,0 do 102,6) dla raka żołądka, 39,4 (zakres: od 4,2 do 103,0) dla raka jelita cienkiego i 19,4 (zakres: od 1,1 do 97,1) dla raka dróg żółciowych. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 46.

**Tabela 46: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-158**

| **Punkt końcowy** | **Endometrium n=83** | **Żołądek¶ n=65** | **Jelito cienkie¶ n=32** | **Drogi żółciowe n=22** |
|---|---|---|---|---|
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*** | | | | |
| ORR % (95% CI) | 52% (40,6; 62,9) | 40% (28,0; 52,9) | 63% (43,7; 78,9) | 45% (24,4; 67,8) |
| Odpowiedź całkowita | 18% | 18% | 19% | 14% |
| Odpowiedź częściowa | 34% | 22% | 44% | 32% |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie*** | | | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | NU (2,9; 91,9+) | NU (1,9+; 96,1+) | NU (3,7+; 91,4+) | NU (6,2; 92,1+) |
| Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy# | 86% | 88% | 87% | 90% |
| Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 60 miesięcy# | 64% | 72% | 72% | 50% |

* Na podstawie pacjentów z najlepszą obiektywną odpowiedzią na leczenie jako potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią

\# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

\+ Oznacza brak choroby postępującej do czasu ostatniej oceny zmian chorobowych

NU = nie uzyskano

¶ Populacja objęta analizą skuteczności składa się z uczestników w populacji Wszyscy Uczestnicy jako Leczeni (APaT), którzy zostali włączeni do badania co najmniej 26 tygodni przed datą graniczną

*Rak przełyku*

*Badanie KEYNOTE-590: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem przełyku*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oceniono w badaniu KEYNOTE-590, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub rakiem GEJ (typu I wg klasyfikacji Siewerta). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego lub pacjenci z potwierdzonym HER-2 dodatnim

gruczolakorakiem GEJ. Randomizację stratyfikowano na podstawie typu histologicznego nowotworu (rak płaskonabłonkowy w porównaniu do gruczolakoraka), regionu geograficznego (Azja w porównaniu do regionów poza Azją) oraz stanu sprawności w skali ECOG (0 oraz 1).

Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m$^2$ dożylnie w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli oraz 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ dożylnie na dobę od 1. do 5. dnia każdego trzytygodniowego cyklu lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi podawania 5-FU;
- placebo w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m$^2$ dożylnie w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli oraz 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ dożylnie na dobę od 1. do 5. dnia każdego trzytygodniowego cyklu lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi podawania 5-FU.

Leczenie pembrolizumabem lub chemioterapię prowadzono, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności, progresja choroby lub maksymalnie przez 24 miesiące. Pacjentom przydzielonym losowo do grupy leczonej pembrolizumabem zezwolono na kontynuację leczenia w przypadku progresji choroby, którą określano na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1, jeśli stan kliniczny był stabilny, aż do potwierdzenia pierwszych wyników badania radiologicznego wskazujących na progresję choroby w kolejnych badaniach obrazowych wykonanych przynajmniej 4 tygodnie później. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni.

Wśród 749 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-590, u 383 (51%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 10 w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 383 pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (zakres: od 28 do 89 lat); 41% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 82% mężczyzn; 34% osób rasy białej i 56% osób rasy żółtej; 43% oraz 57% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 oraz 1. U dziewięćdziesięciu trzech procent pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1. Typem histologicznym nowotworu u siedemdziesięciu pięciu procent pacjentów był rak płaskonabłonkowy, a u 25% pacjentów był gruczolakorak.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 w przypadku nowotworów płaskonabłonkowych, CPS ≥ 10 oraz u wszystkich pacjentów. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS i PFS dla wszystkich wcześniej zaplanowanych badanych populacji. U wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grupy leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wartość HR dla OS wynosiła 0,73 (95% CI; 0,62-0,86), a wartość HR dla PFS wynosiła 0,65 (95% CI; 0,55-0,76) w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię. Drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, jak oceniono przez badacza. W Tabeli 47 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności z wcześniej zaplanowanej analizy dla pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 10 w tkance nowotworowej przeprowadzonej podczas badania KEYNOTE-590 z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 13,5 miesiąca (zakres: 0,5 do 32,7 miesiąca). Na Rycinach 44 i 45 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS.

**Tabela 47: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab Chemioterapia oparta na pochodnych cisplatyny 5-FU n=186 | Leczenie standardowe* n=197 |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 124 (66,7%) | 165 (83,8%) |
| Mediana w miesiącach† (95% CI) | 13,5 (11,1; 15,6) | 9,4 (8,0; 10,7) |
| Współczynnik ryzyka‡ (95% CI) | 0,62 (0,49; 0,78) | |
| Wartość p§ | < 0,0001 | |
| **PFS¶** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 140 (75,3%) | 174 (88,3%) |
| Mediana w miesiącach† (95% CI) | 7,5 (6,2; 8,2) | 5,5 (4,3; 6,0) |
| Współczynnik ryzyka‡ (95% CI) | 0,51 (0,41; 0,65) | |
| Wartość p§ | < 0,0001 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie¶** | | |
| ORR§ % (95% CI) | 51,1 (43,7; 58,5) | 26,9 (20,8; 33,7) |
| Odpowiedź całkowita | 5,9% | 2,5% |
| Odpowiedź częściowa | 45,2% | 24,4% |
| Wartość p# | < 0,0001 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie¶,Þ** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 10,4 (1,9; 28,9+) | 5,6 (1,5+; 25,0+) |
| Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy† | 80,2% | 47,7% |
| Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 12 miesięcy† | 43,7% | 23,2% |
| Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 18 miesięcy† | 33,4% | 10,4% |

* Pochodne cisplatyny i 5-FU

† Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

‡ Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

§ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank) ustalona w oparciu o region geograficzny (Azja w porównaniu do regionów reszty świata), typu histologicznego nowotworu (gruczolakorak w porównaniu do raka płaskonabłonkowego) oraz stanu sprawności w skali ECOG (0 oraz 1)

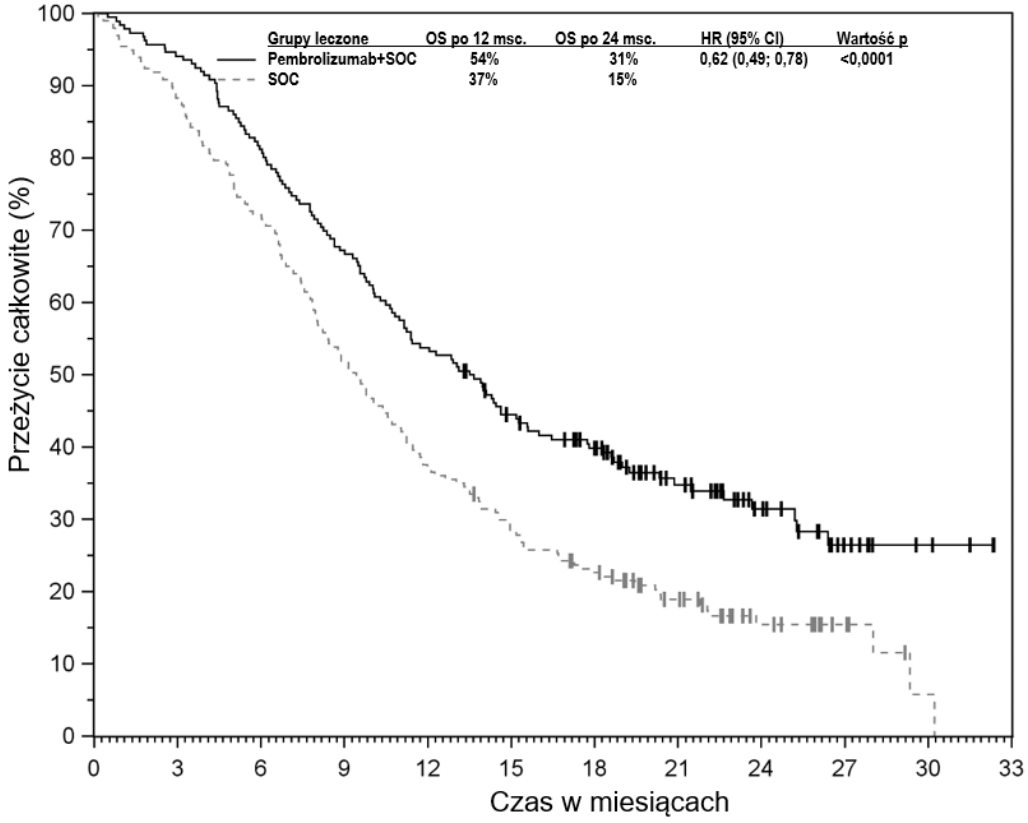
¶ Oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

# Wartość p w teście jednostronnym. H0: różnica w % = 0 względem H1: różnica w % > 0

Þ Najlepszy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

Do badania KEYNOTE-590 włączono ogółem 32 pacjentów w wieku ≥ 75 lat, z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 10 (18 w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 14 w grupie kontrolnej). Ilość zebranych danych dotyczących skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest zbyt ograniczona w tej populacji pacjentów.

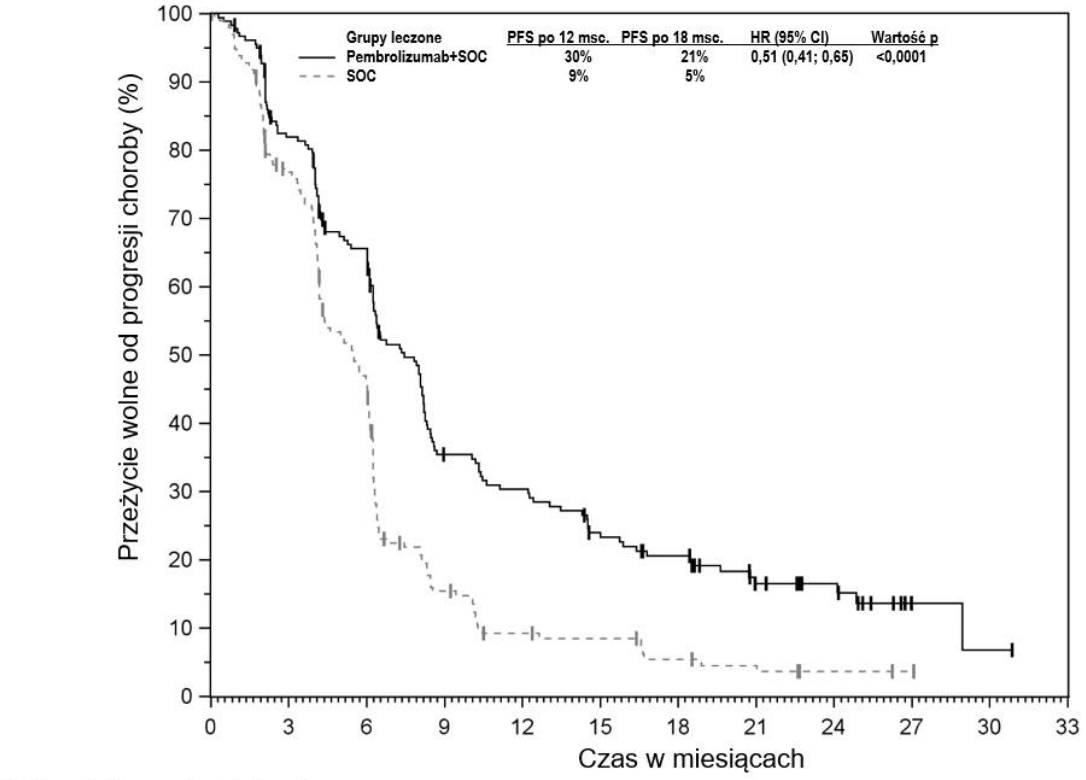
**Rycina 44: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab+SOC | 186 | 175 | 151 | 125 | 100 | 79 | 66 | 40 | 23 | 10 | 4 | 0 |
| SOC | 197 | 174 | 142 | 102 | 73 | 55 | 42 | 28 | 13 | 6 | 1 | 0 |

**Rycina 45: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)**




| Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab+SOC | 186 | 143 | 109 | 56 | 48 | 36 | 29 | 17 | 12 | 2 | 1 | 0 |
| SOC | 197 | 145 | 85 | 26 | 14 | 12 | 7 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 |

*Potrójnie ujemny rak piersi*
*Badanie KEYNOTE-522: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego u pacjentek z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie*
Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie kontynuowane w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po leczeniu chirurgicznym, oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu KEYNOTE-522 z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. U pacjentek stosowano radioterapię adjuwantową, jeżeli była wskazana, przed leczeniem adjuwantowym pembrolizumabem lub placebo albo jednocześnie z nim. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały występowanie miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium zaawansowania potrójnie ujemnego raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu (rozmiar guza > 1 cm, ale średnica ≤ 2 cm z zajęciem węzłów chłonnych; lub rozmiar guza o średnicy > 2 cm niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych), niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Do badania nie kwalifikowały się pacjentki z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w trakcie 2-letniego okresu stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie statusu węzłów chłonnych (dodatni w stosunku do ujemnego), wielkości guza (T1/T2 w stosunku do T3/T4) oraz wyboru karboplatyny (dawka co 3 tygodnie w stosunku do dawki co tydzień). Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab lub placebo podawanych w infuzji dożylnej:

- cztery cykle leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo w 1. dniu cykli 1-4 schematu leczenia w skojarzeniu z:
  - karboplatyną
    - w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie w 1. dniu cykli 1-4 schematu leczenia
      **lub** w dawce AUC 1,5 mg/ml/min co tydzień w 1., 8. i 15. dniu cykli 1-4 schematu leczenia **oraz**
  - paklitakselem w dawce 80 mg/m$^2$ pc. co tydzień w 1., 8. i 15. dniu cykli 1-4 schematu leczenia
- następnie cztery dodatkowe cykle leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo w 1. dniu cykli 5-8 schematu leczenia w skojarzeniu z:
  - doksorubicyną w dawce 60 mg/m$^2$ pc. **lub** epirubicyną w dawce 90 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie w 1. dniu cykli 5-8 schematu leczenia **oraz**
  - cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie w 1. dniu cykli 5-8 schematu leczenia
- po leczeniu chirurgicznym podawano 9 cykli leczenia adjuwantowego pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo.

Leczenie pembrolizumabem lub placebo prowadzono do ukończenia leczenia (17 cykli), progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, nawrotu choroby w adjuwantowej fazie, lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Ogółem do badania włączono 1174 pacjentki. Do wyjściowych cech charakterystycznych badanej populacji należały: mediana wieku 49 lat (zakres: od 22 do 80 lat); 11% osób w wieku 65 lat lub starszych; 99,9% kobiet; 64% osób rasy białej; 20% osób rasy żółtej, 5% osób rasy czarnej oraz 2% rdzennych Amerykanów lub rdzennych mieszkańców Alaski; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (87%) i 1 (13%); 56% przed menopauzą i 44% po menopauzie; 7% osób miało pierwotnie nowotwór 1 (T1, ang. Tumour 1), 68% T2, 19% T3 i 7% T4; 49% bez zajęcia węzłów chłonnych (N0), 40% N1, 11% N2 i 0,2% N3; 1,4% pacjentek z zapalnym rakiem piersi; 75% pacjentek z ogólnym stopniem zaawansowania II i 25% ze stopniem zaawansowania III.

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były wskaźnik pCR oraz EFS. pCR zdefiniowano jako brak raka inwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych (ypT0/Tis ypN0) i był oceniony przez lokalnego patomorfologa w warunkach zaślepienia w czasie radykalnego leczenia chirurgicznego. EFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do czasu wystąpienia po raz pierwszy

któregokolwiek z następujących zdarzeń: progresja choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, lokalny lub odległy nawrót, drugi pierwotny nowotwór złośliwy lub zgon z jakiejkolwiek przyczyny. Drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS.

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie różnicy wskaźnika pCR w zaplanowanej pierwszorzędowej analizie (n=602); wskaźniki pCR wyniosły 64,8% (95% CI: 59,9%; 69,5%) w grupie otrzymującej pembrolizumab i 51,2% (95% CI: 44,1%; 58,3%) w grupie otrzymującej placebo, z różnicą między grupami leczonymi 13,6% (95% CI: 5,4%; 21,8%; wartość p 0,00055). W badaniu wykazano także statystycznie istotną poprawę EFS w zaplanowanej analizie etapowej (mediana czasu trwania obserwacji dla wszystkich pacjentek wynosiła 37,8 miesiąca (zakres: 2,7-48,0 miesięcy), HR=0,63 (95% CI: 0,48; 0,82; wartość p 0,00031)). W przypadku mediany czasu trwania obserwacji dla wszystkich pacjentek wynoszącej 73,1 miesiąca (zakres: 2,7-83,9 miesiąca), badanie wykazało także statystycznie istotną poprawę w zakresie OS.

Wyniki zgłoszone z zaplanowanej analizy końcowej pCR (n=1002) i główne kryteria oceny skuteczności z zaplanowanej analizy etapowej EFS i OS z medianą czasu trwania obserwacji dla wszystkich pacjentek wynoszącą 73,1 miesiąca (zakres: 2,7-83,9 miesiąca), przedstawiono w Tabeli 48. Na Rycinach 46 i 47 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS.

**Tabela 48: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-522**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab z Chemioterapią/Pembrolizumab | Placebo z Chemioterapią/Placebo |
|---|---|---|
| **pCR (ypT0/Tis ypN0)*** | **n=669** | **n=333** |
| Liczba pacjentek z pCR | 428 | 182 |
| Wskaźnik pCR (%) (95% CI) | 64,0 (60,2; 67,6) | 54,7 (49,1; 60,1) |
| Szacowana wartość różnic (%) między grupami leczonymi (95% CI)† | 9,2 (2,8; 15,6) | |
| Wartość p‡ | 0,00221 | |
| **EFS** | **n=784** | **n=390** |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 159 (20,3%) | 114 (29,2%) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI)¶ | 0,65 (0,51; 0,83) | |
| **OSÞ** | **n=784** | **n=390** |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 115 (14,7%) | 85 (21,8%) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI)¶ | 0,66 (0,50; 0,87) | |
| Wartość p# | 0,00150 | |

* Na podstawie zaplanowanej końcowej analizy pCR (w porównaniu do poziomu istotności 0,0028)

† Na podstawie metody Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją według statusu węzłów chłonnych, rozmiaru guza, oraz wyboru karboplatyny

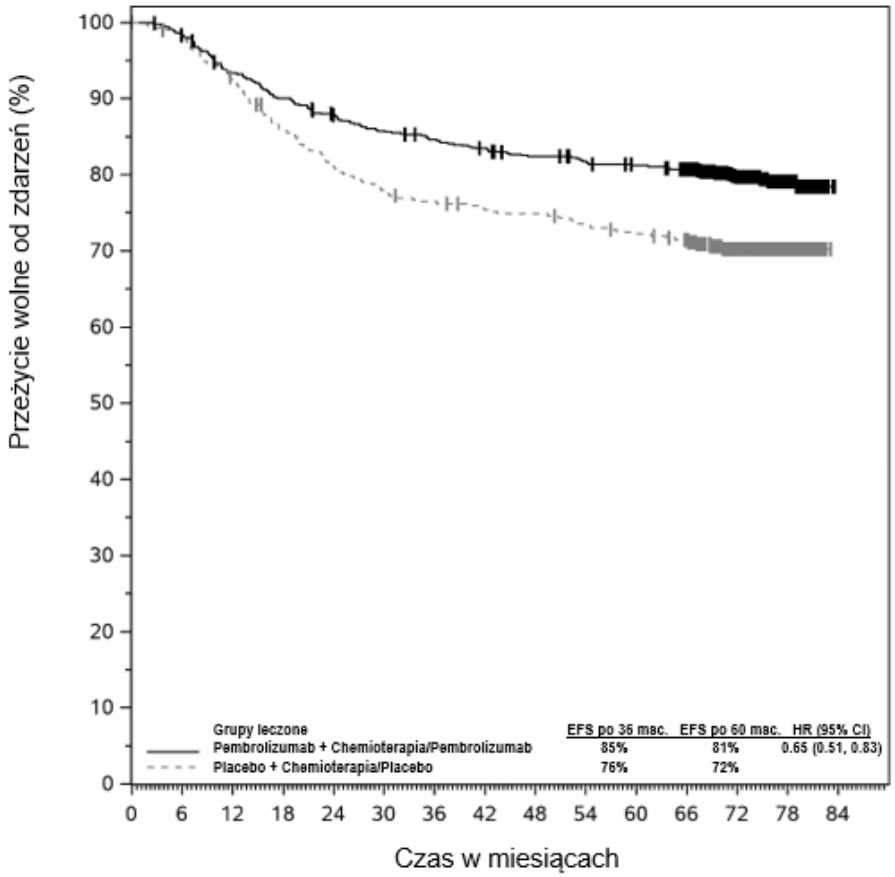
‡ Wartość p w teście jednostronnym dla badania. H0: różnica w % = 0 w porównaniu do H1: różnica w % > 0

¶ Na podstawie modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem, jako współzmienną ze stratyfikacją według statusu węzłów chłonnych, rozmiaru guza, oraz wyboru karboplatyny

Þ Na podstawie zaplanowanej analizy etapowej OS (w porównaniu do poziomu istotności 0,00503)

# Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją według statusu węzłów chłonnych, rozmiaru guza, oraz wyboru karboplatyny

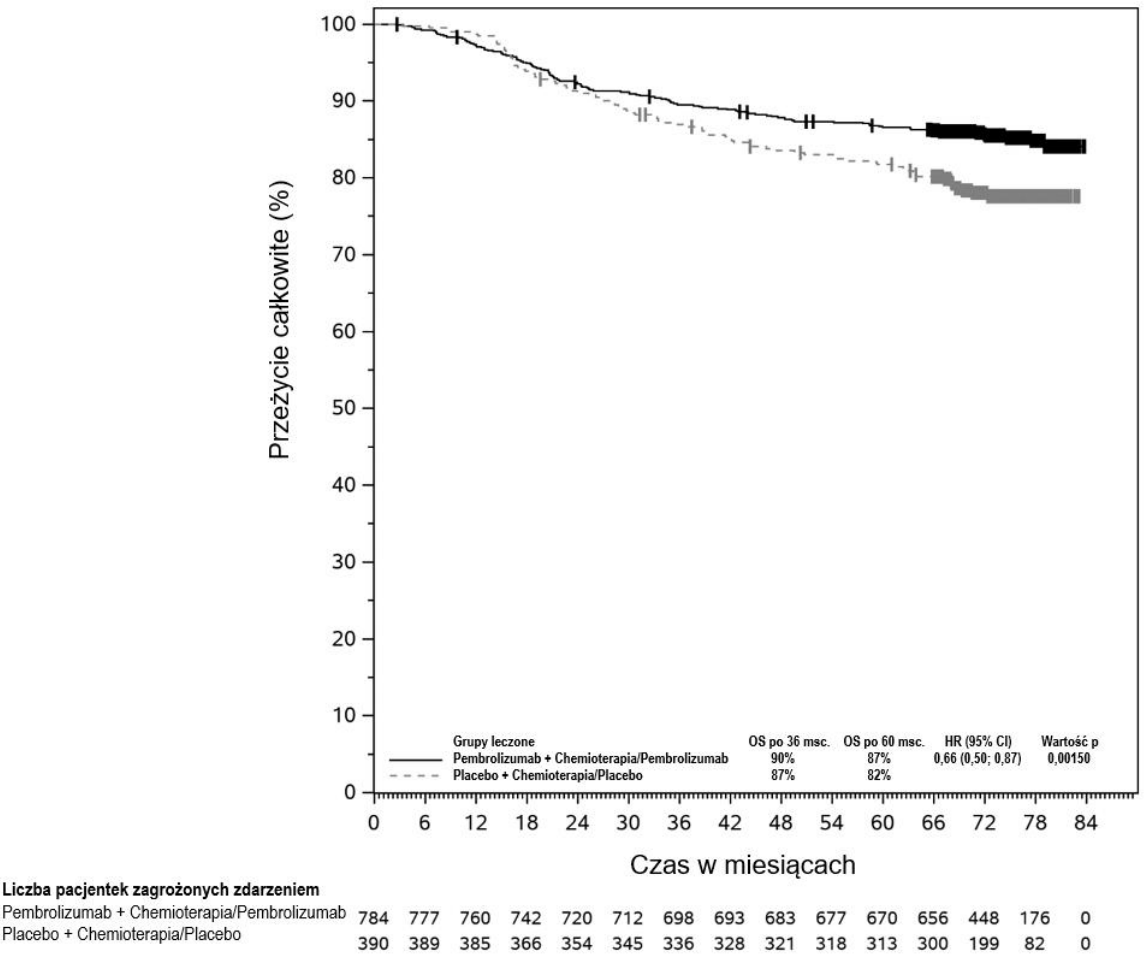
**Rycina 46: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-522 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia/Pembrolizumab | 784 | 769 | 728 | 702 | 681 | 665 | 654 | 644 | 633 | 625 | 618 | 602 | 409 | 164 | 0 |
| Placebo + Chemioterapia/Placebo | 390 | 382 | 358 | 330 | 312 | 300 | 293 | 287 | 285 | 278 | 273 | 264 | 178 | 76 | 0 |

**Rycina 47: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-522 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




*Badanie KEYNOTE-355: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer) wcześniej nieleczonych z powodu choroby z przerzutami*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem, nab-paklitakselem lub gemcytabiną i karboplatyną oceniono w badaniu KEYNOTE-355, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały występowanie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonego z zastosowaniem chemioterapii, o zaawansowanym stopniu rozwoju. Do badania nie kwalifikowały się pacjentki z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie rodzaju chemioterapii (paklitaksel lub nab-paklitaksel w stosunku do gemcytabiny i karboplatyny), ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1 w stosunku do CPS < 1) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem tej samej klasy chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym (tak lub nie). Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia podawanego w infuzji dożylnej:

- pembrolizumab w dawce 200 mg w 1. dniu co 3 tygodnie w skojarzeniu z nab-paklitakselem w dawce 100 mg/m$^2$ pc. w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub paklitakselem w dawce 90 mg/m$^2$ pc. w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. i karboplatyną w dawce AUC 2 mg/ml/min w 1. i 8. dniu co 21 dni;
- placebo w 1. dniu co 3 tygodnie w skojarzeniu z nab-paklitakselem w dawce 100 mg/m$^2$ pc. w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub paklitakselem w dawce 90 mg/m$^2$ pc.

w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. i karboplatyną w dawce AUC 2 mg/ml/min w 1. i 8. dniu co 21 dni.

Leczenie pembrolizumabem lub placebo prowadzono w obu przypadkach w skojarzeniu z chemioterapią, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Chemioterapia mogła być kontynuowana zgodnie ze standardową opieką. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjentki był stabilny i badacz ustalił, że pacjentka odnosi korzyści kliniczne. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono w 8., 16. i 24. tygodniu, następnie co 9 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

Wśród 847 pacjentek losowo przydzielonych do badania KEYNOTE-355, u 636 (75%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej, a u 323 (38%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 10 w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 323 pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 10 w tkance nowotworowej należały: mediana wieku 53 lata (zakres: od 22 do 83); 20% osób w wieku 65 lat lub starszych; 100% kobiet; 69% osób rasy białej, 20% osób rasy żółtej i 5% osób rasy czarnej; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynosił 0 (61%) i 1 (39%); 67% pacjentek było po menopauzie; 3% pacjentek miało w wywiadzie występowanie przerzutów do mózgu; oraz 20% pacjentek miało okres wolny od objawów choroby < 12 miesięcy.

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniony na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS w zaplanowanej analizie etapowej (wartość HR 0,65; 95% CI; 0,49; 0,86; wartość p 0,0012) oraz wartości OS na podstawie analizy końcowej u pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 10 w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią. W Tabeli 49 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 48 i 49 krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS na podstawie analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 20,2 miesiąca (zakres: od 0,3 do 53,1 miesiąca) dla pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 10 w tkance nowotworowej.

**Tabela 49: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-355 u pacjentek z CPS ≥ 10**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab z chemioterapią* n=220 | Placebo z chemioterapią* n=103 |
|---|---|---|
| **PFS†** | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 144 (65%) | 81 (79%) |
| Współczynnik ryzyka‡ (95% CI) | 0,66 (0,50; 0,88) | |
| Wartość p§ | 0,0018 | |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 9,7 (7,6; 11,3) | 5,6 (5,3; 7,5) |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 155 (70%) | 84 (82%) |
| Współczynnik ryzyka‡ (95% CI) | 0,73 (0,55; 0,95) | |
| Wartość p¶ | 0,0093 | |
| Median w miesiącach (95% CI) | 23,0 (19,0; 26,3) | 16,1 (12,6; 18,8) |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie†** | | |
| ORR % (95% CI) | 53% (46; 59) | 41% (31; 51) |
| Odpowiedź całkowita | 17% | 14% |
| Odpowiedź częściowa | 35% | 27% |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie†** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 12,8 (1,6+; 45,9+) | 7,3 (1,5; 46,6+) |
| Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy# | 82% | 60% |
| Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 12 miesięcy # | 56% | 38% |

* Chemioterapia: paklitaksel, nab-paklitaksel, lub gemcytabina i karboplatyna

† Oceniony na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

‡ Na podstawie modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem, jako współzmienną ze stratyfikacją według rodzaju chemioterapii w trakcie badania (taksan w porównaniu do gemcytabiny i karboplatyny) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem chemioterapii tej samej klasy w leczeniu neoadjuwantowym (tak lub nie).

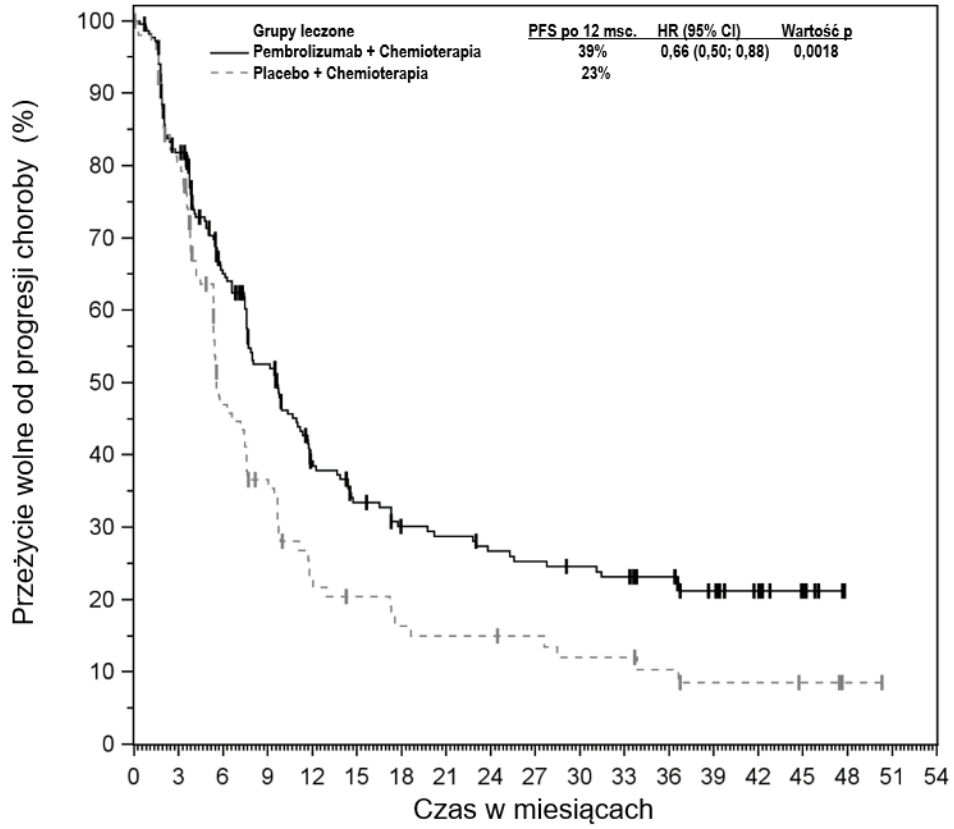
§ Nominalna wartość p na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją według rodzaju chemioterapii w trakcie badania (taksan w porównaniu do gemcytabiny i karboplatyny) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem chemioterapii tej samej klasy w leczeniu neoadjuwantowym (tak lub nie). W zaplanowanej analizie etapowej wartości PFS (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 19,2 miesiąca) uzyskano statystycznie istotnie lepsze wartości PFS przy porównaniu schematu pembrolizumab/chemioterapia i placebo/chemioterapia (wartość p 0,0012)

¶ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją według rodzaju chemioterapii w trakcie badania (taksan w porównaniu do gemcytabiny i karboplatyny) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem chemioterapii tej samej klasy w leczeniu neoadjuwantowym (tak lub nie). Wyniki OS spełniały wcześniej określoną wartość graniczną dotyczącą skuteczności wynoszącą 0,0113 w odniesieniu do istotności statystycznej

\# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych

\+ Oznacza brak choroby postępującej do czasu ostatniej oceny zmian chorobowych

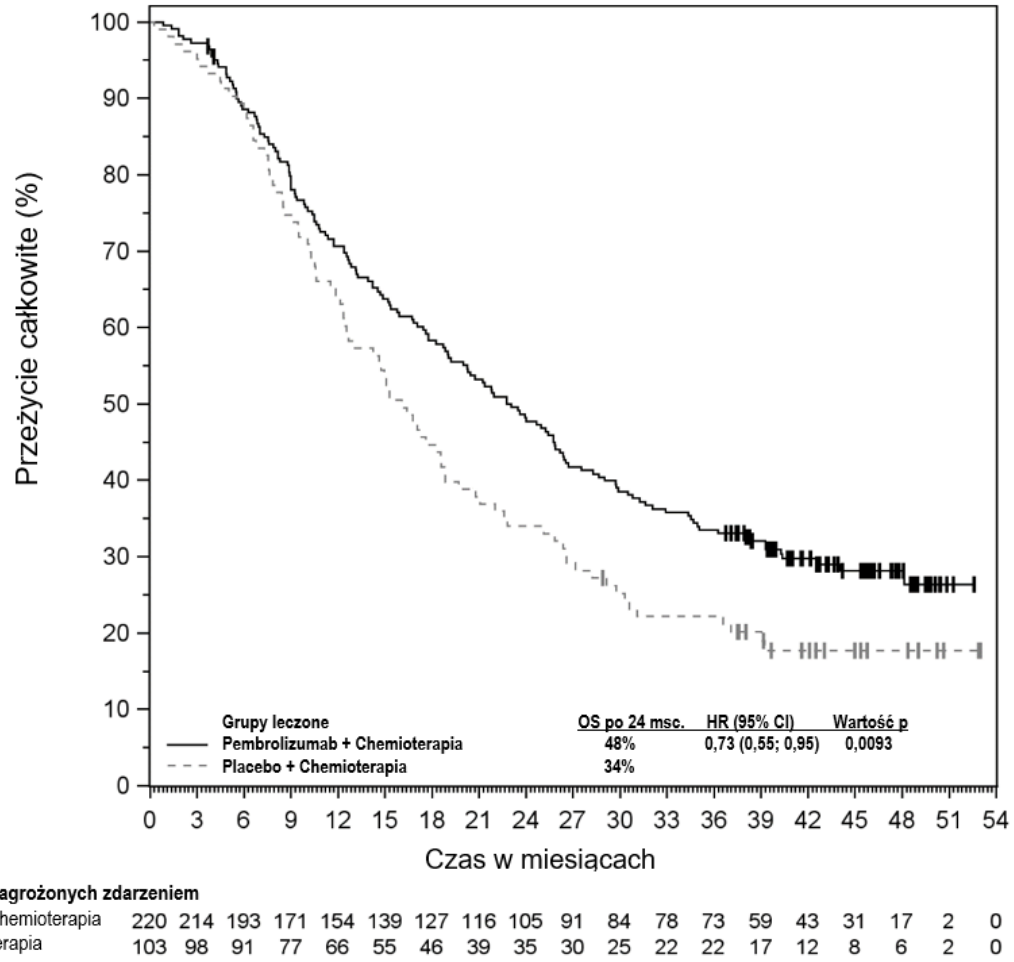
**Rycina 48: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-355 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)**




**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia | 220 | 173 | 122 | 95 | 63 | 52 | 44 | 42 | 38 | 36 | 34 | 32 | 27 | 19 | 13 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| Placebo + Chemioterapia | 103 | 80 | 41 | 30 | 18 | 15 | 12 | 11 | 11 | 10 | 8 | 8 | 6 | 4 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 |

**Rycina 49: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-355 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)**




*Rak endometrium*

*Badanie KEYNOTE-868 (NRG-GY018): badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego w leczeniu pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym EC*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną oceniono w badaniu KEYNOTE-868 (NRG-GY018), randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w którym wzięło udział 810 pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, w tym ze statusem dMMR w tkance nowotworowej oraz ze statusem pMMR (ang. pMMR, mismatch repair proficient) w tkance nowotworowej. Pacjentki nie otrzymywały wcześniej leczenia układowego lub otrzymywały wcześniej chemioterapię w ramach leczenia adjuwantowego. Do badania kwalifikowały się pacjentki, które otrzymywały wcześniej chemioterapię adjuwantową, jeśli okres bez chemioterapii wynosił co najmniej 12 miesięcy. Do badania nie kwalifikowały się pacjentki z mięsakiem endometrium, w tym mięsakorakiem, lub pacjentki z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie statusu MMR, wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG (0 lub 1 w porównaniu z 2) i wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej. Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie, paklitaksel w dawce 175 mg/m$^2$ pc. i karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min przez 6 cykli, a następnie pembrolizumab w dawce 400 mg co 6 tygodni przez maksymalnie 14 cykli;
- placebo co 3 tygodnie, paklitaksel w dawce 175 mg/m$^2$ pc. i karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min przez 6 cykli, a następnie placebo co 6 tygodni przez maksymalnie 14 cykli.

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej w 1. dniu każdego

cyklu leczenia. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 20 cykli (do około 24 miesięcy). Pacjentki z mierzalną chorobą, u których po zakończeniu 6. cyklu stwierdzono chorobę stabilną lub odpowiedź częściową na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, mogły kontynuować przyjmowanie paklitakselu i karboplatyny z pembrolizumabem lub placebo przez maksymalnie 10 cykli, na podstawie oceny badacza. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano co 9 tygodni w pierwszych 9 miesiącach, a następnie co 12 tygodni.

Wśród 810 pacjentek losowo przydzielonych do badania, 222 (27%) stanowiły pacjentki ze statusem dMMR w tkance nowotworowej, i 588 (73%) pacjentek ze statusem pMMR w tkance nowotworowej.

Do wyjściowych cech charakterystycznych populacji ze statusem dMMR należały: mediana wieku 66 lat (zakres: od 37 do 86 lat); 55% osób w wieku 65 lat lub starszych; 79% osób rasy białej; 9% osób rasy czarnej i 3% osób rasy żółtej; 5% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (64%), wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 1 (33%) i wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 2 (3%); 61% pacjentek z rakiem nawrotowym i 39% pacjentek z rakiem pierwotnym lub przetrwałym; 5% pacjentek u których zastosowano wcześniej chemioterapię adjuwantową, i 43% pacjentek u których zastosowano wcześniej radioterapię. Typy histologiczne to: rak endometrioidalny (24% stopnia 1., 43% stopnia 2. i 14% stopnia 3.), gruczolakorak bez ustalonego podtypu (ang. NOS, Not Otherwise Specified) (11%) oraz inne (8%, w tym odróżnicowany/niezróżnicowany, surowiczy i mieszany nabłonkowy).

Do wyjściowych cech charakterystycznych populacji ze statusem pMMR należały: mediana wieku 66 lat (zakres: od 29 do 94 lat); 54% osób w wieku 65 lat lub starszych; 72% osób rasy białej; 16% osób rasy czarnej i 5% osób rasy żółtej; 6% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (67%), wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 1 (30%) i wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 2 (3%); 56% pacjentek z rakiem nawrotowym i 44% pacjentek z rakiem pierwotnym lub przetrwałym, 26% pacjentek, u których zastosowano wcześniej chemioterapię adjuwantową i 41% pajcentek, u których zastosowano wcześniej radioterapię. Typy histologiczne to: rak endometrioidalny (17% stopnia 1., 19% stopnia 2. i 16% stopnia 3.), surowiczy (26%), gruczolakorak bez ustalonego podtypu (ang. NOS, Not Otherwise Specified) (10%), rak jasnokomórkowy (7%) oraz inne (5%, w tym mieszany nabłonkowy oraz odróżnicowany/niezróżnicowany).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 w populacji ze statusem dMMR i w populacji ze statusem pMMR. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały OS, ORR i czas trwania odpowiedzi w populacji ze statusem dMMR i w populacji ze statusem pMMR. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę dla PFS u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią w obu populacjach ze statusem dMMR i ze statusem pMMR. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 13,6 miesiąca (zakres: od 0,6 do 39,4 miesiąca) i 8,7 miesiąca (zakres: od 0,1 do 37,2 miesiąca) odpowiednio w populacji ze statusem dMMR i populacji ze statusem pMMR. Końcowy punkt OS nie został formalnie oceniony w ramach kontroli wielokrotnej. Wyniki OS nie były w pełni dojrzałe Wyniki oceny skuteczności z uwzględnieniem statusu MMR podsumowano w Tabeli 50. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS według statusu MMR przedstawiono odpowiednio na Rycinach 50 i 51.

**Tabela 50: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-868 (NRG-GY018)**

| Punkt końcowy | Populacja dMMR | | Populacja pMMR | |
|---|---|---|---|---|
| | **Pembrolizumab z chemioterapią* n=110** | **Placebo z chemioterapią* n=112** | **Pembrolizumab z chemioterapią* n=294** | **Placebo z chemioterapią* n=294** |
| **PFS** | | | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 29 (26%) | 60 (54%) | 95 (32%) | 138 (47%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (30,7; NU) | 8,3 (6,5; 12,3) | 13,1 (10,6; 19,5) | 8,7 (8,4; 11,0) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,34 (0,22; 0,53) | | 0,57 (0,44; 0,74) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| **OS** | | | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 10 (9%) | 17 (15%) | 45 (15%) | 54 (18%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU; NU) | NU (NU; NU) | 28,0 (21,4; NU) | 27,4 (19,5; NU) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,55 (0,25; 1,19) | | 0,79 (0,53; 1,17) | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | | | |
| Liczba pacjentek z mierzalną chorobą na początku badania | n=95 | n=95 | n=220 | n=235 |
| ORR¶ % (95% CI) | 78% (68; 86) | 69% (59; 79) | 61% (55; 68) | 51% (45; 58) |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | NU (0,0+; 33,0+) | 4,4 (0,0+; 32,8+) | 7,1 (0,0+; 32,8+) | 6,4 (0,0+; 20,1+) |

* Chemioterapia (paklitaksel i karboplatyna)

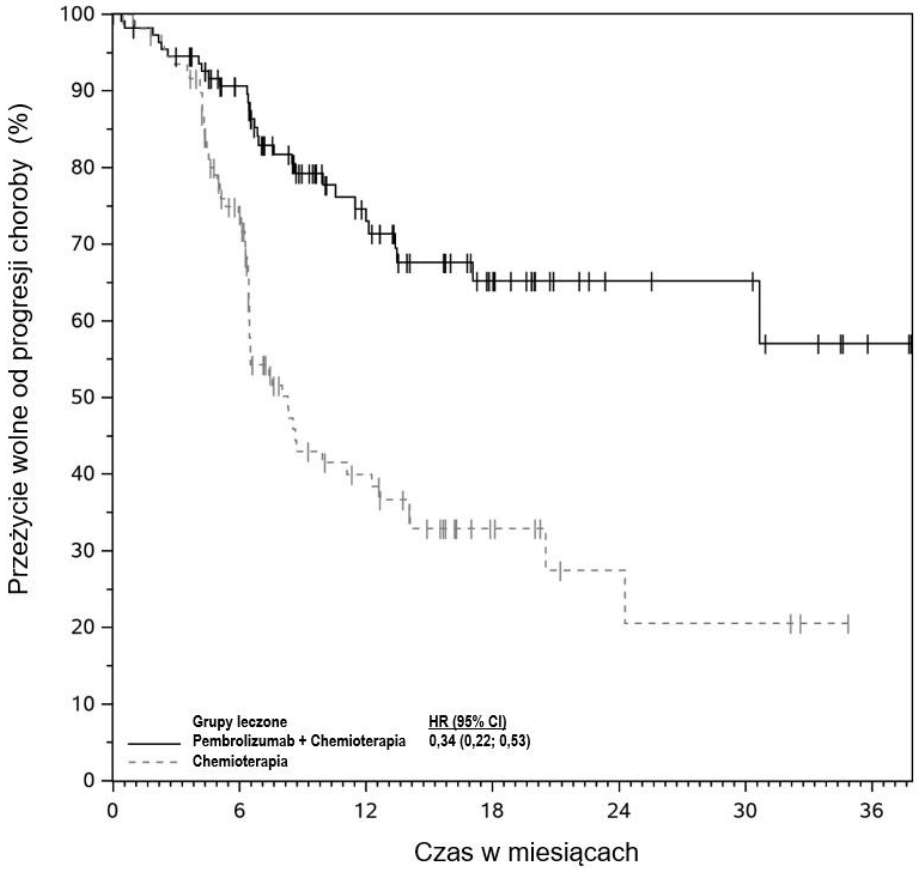
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank) (w porównaniu do wartości granicznej alfa wynoszącej 0,00207 dla dMMR i 0,00116 dla pMMR)

¶ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

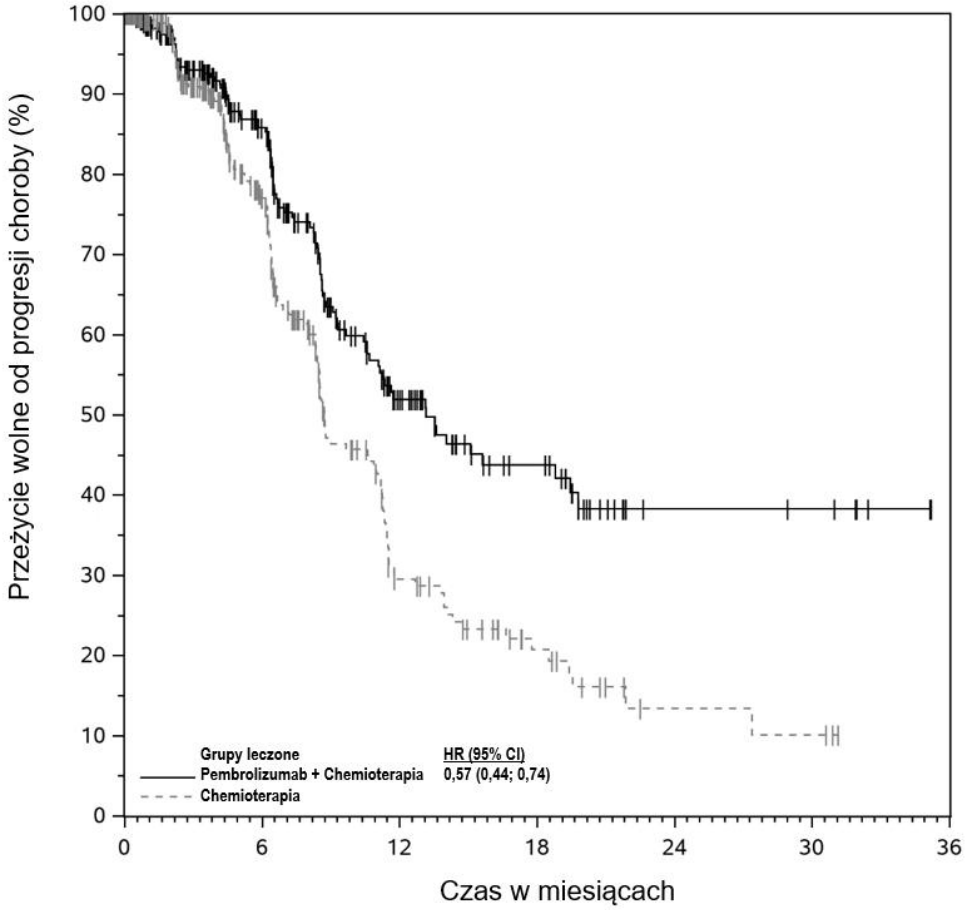
NU = nie uzyskano

**Rycina 50: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu KEYNOTE-868 (NRG-GY018) w populacji dMMR**




| Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia | 110 | 85 | 45 | 24 | 10 | 9 | 2 |
| Chemioterapia | 112 | 69 | 25 | 9 | 4 | 3 | 0 |

**Rycina 51: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu KEYNOTE-868 (NRG-GY018) w populacji pMMR**




| Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia | 294 | 162 | 57 | 29 | 7 | 6 | 0 |
| Chemioterapia | 294 | 144 | 36 | 15 | 4 | 3 | 0 |

*Badanie KEYNOTE-775: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium leczonych wcześniej z zastosowaniem chemioterapii układowej*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z lenwatynibem oceniono w badaniu KEYNOTE-775, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, w którym wzięły udział pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium, które były wcześniej leczone co najmniej jednym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu, w tym w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym. Uczestniczki mogły wcześniej otrzymać ogółem do 2-óch schematów leczenia, które zawierały pochodne platyny, o ile jeden z nich stosowany był w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentki z mięsakiem endometrium, mięsakorakiem, stwierdzoną wcześniej przetoką stopnia ≥ 3, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (> 150/90 mm Hg), istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego lub zdarzeniem sercowo-naczyniowym w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub pacjentki z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie statusu MMR (dMMR lub pMMR) określonego przy użyciu zatwierdzonego testu IHC. Następnie pacjentki z pMMR były stratyfikowane na podstawie wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG, regionu geograficznego oraz napromieniania narządów miednicy w wywiadzie. Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab podawany dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z lenwatynibem podawanym doustnie w dawce 20 mg raz na dobę;

- zgodnie z wyborem badacza: doksorubicyna podawana w dawce 60 mg/m$^2$ pc. co 3 tygodnie lub paklitaksel podawany w dawce 80 mg/m$^2$ pc. co tydzień przez 3 tygodnie z 1-tygodniową przerwą w leczeniu.

Leczenie pembrolizumabem i lenwatynibem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 zweryfikowanej na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR), dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące stosowania pembrolizumabu. Podawanie leczenia stosowanego w ramach badania było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli badacz prowadzący leczenie ustalił, że pacjentka odnosiła korzyść kliniczną z leczenia oraz leczenie było tolerowane. Ogółem 121/411 (29%) pacjentek leczonych pembrolizumabem i lenwatynibem otrzymywało kontynuację leczenia w ramach badania po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST. Mediana czasu trwania leczenia po progresji wynosiła 2,8 miesiąca. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 8 tygodni.

Ogółem 827 pacjentek włączono do badania i przydzielono losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem (n=411) lub do grupy stosującej wybrane przez badacza leczenie doksorubicyną (n=306) lub paklitakselem (n=110). Do wyjściowych cech charakterystycznych tych pacjentek należały: mediana wieku 65 lat (zakres: od 30 do 86 lat), 50% osób w wieku 65 lat lub starszych; 61% osób rasy białej, 21% osób rasy żółtej i 4% osób rasy czarnej; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (59%) lub 1 (41%), oraz 84% osób ze statusem pMMR w tkance nowotworowej i 16% osób ze statusem dMMR w tkance nowotworowej. Typy histologiczne to: rak endometrioidalny (60%), surowiczy (26%), rak jasnokomórkowy (6%), typ mieszany (5%) oraz inne (3%). Wszystkie 827 pacjentek otrzymywało wcześniej leczenie układowe z powodu raka endometrium: u 69% zastosowano wcześniej jeden, u 28% zastosowano dwa, a u 3% zastosowano co najmniej trzy schematy leczenia układowego. U 37% pacjentek stosowano wcześniej tylko leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i PFS (oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały ORR oceniony na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 11,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 26,9 miesiąca), badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS. Zaplanowana analiza końcowa OS z około 16 miesiącami dodatkowego czasu trwania obserwacji z analizy etapowej (ogólna mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 14,7 miesiąca [zakres: od 0,3 do 43,0 miesięcy]) została przeprowadzona bez uwzględnienia porównań wielokrotnych. Wyniki oceny skuteczności w podgrupach MMR były zgodne z ogólnymi wynikami badania. PFS, ORR oraz wyniki dotyczące czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w analizie etapowej i wyniki OS w analizie końcowej podsumowano w Tabeli 51. Krzywe Kaplana-Meiera dla analizy końcowej OS i analizy etapowej PFS przedstawiono odpowiednio na Rycinach 52 i 53.

**Tabela 51: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-775**

| **Punkt końcowy** | **Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie Lenwatynib n=411** | **Chemioterapia*** **n=416** |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 276 (67%) | 329 (79%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 18,7 (15,6; 21,3) | 11,9 (10,7; 13,3) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,65 (0,55; 0,77) | |
| Wartość pÞ | < 0,0001 | |
| **PFSß** | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 281 (68%) | 286 (69%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 7,2 (5,7; 7,6) | 3,8 (3,6; 4,2) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,56 (0,47; 0,66) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenieß** | | |
| ORR§ % (95% CI) | 32% (27; 37) | 15% (11; 18) |
| Odpowiedź całkowita | 7% | 3% |
| Odpowiedź częściowa | 25% | 12% |
| Wartość p¶ | < 0,0001 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenieß** | | |
| Mediana w miesiącach# (zakres) | 14,4 (1,6+; 23,7+) | 5,7 (0,0+; 24,2+) |

* Doksorubicyna lub paklitaksel

† Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa

Þ Nominalna wartość p w teście jednostronnym dla analizy końcowej na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank). W zaplanowanej analizie etapowej OS z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 11,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 26,9 miesiąca) uzyskano statystycznie istotnie lepsze wartości OS przy porównaniu z jednoczesnym stosowaniem pembrolizumabu i lenwatynibu z chemioterapią (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75], wartość p < 0,0001)

ß W zaplanowanej analizie etapowej

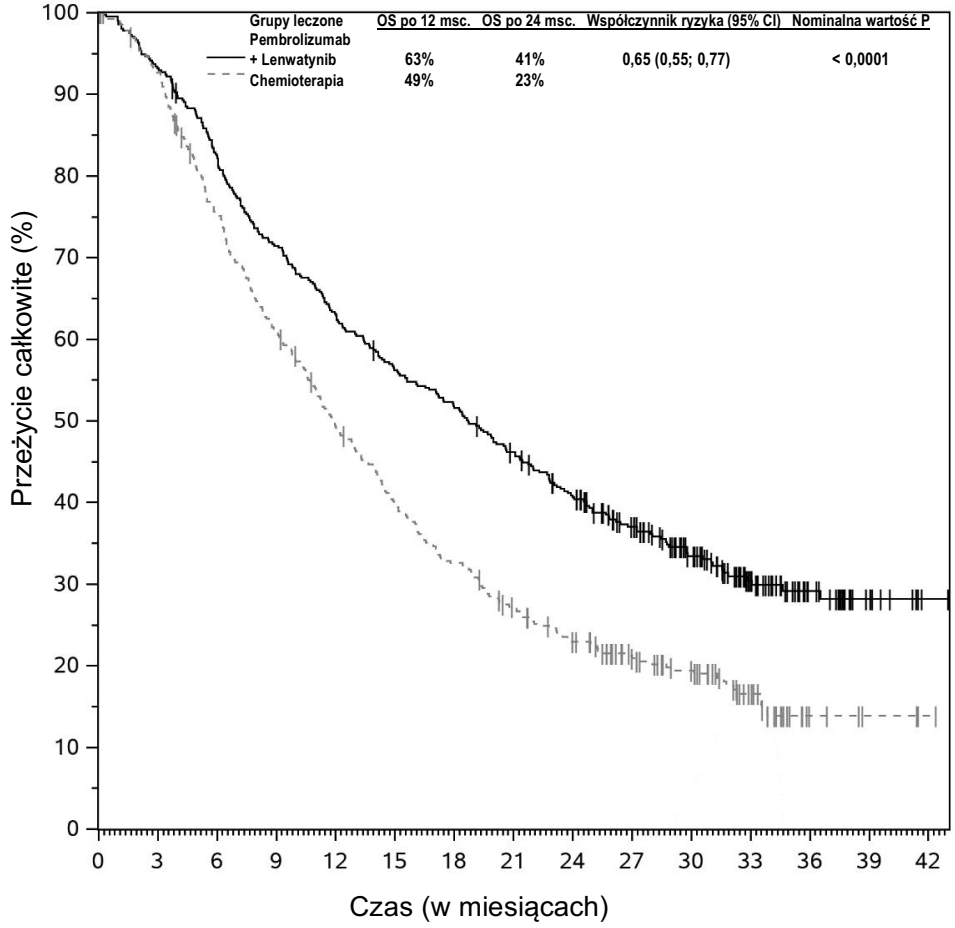
‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

§ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

¶ Na podstawie metody Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją według statusu MMR, stanu sprawności w skali ECOG, regionu geograficznego oraz statusu napromieniania narządów miednicy w wywiadzie

# Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

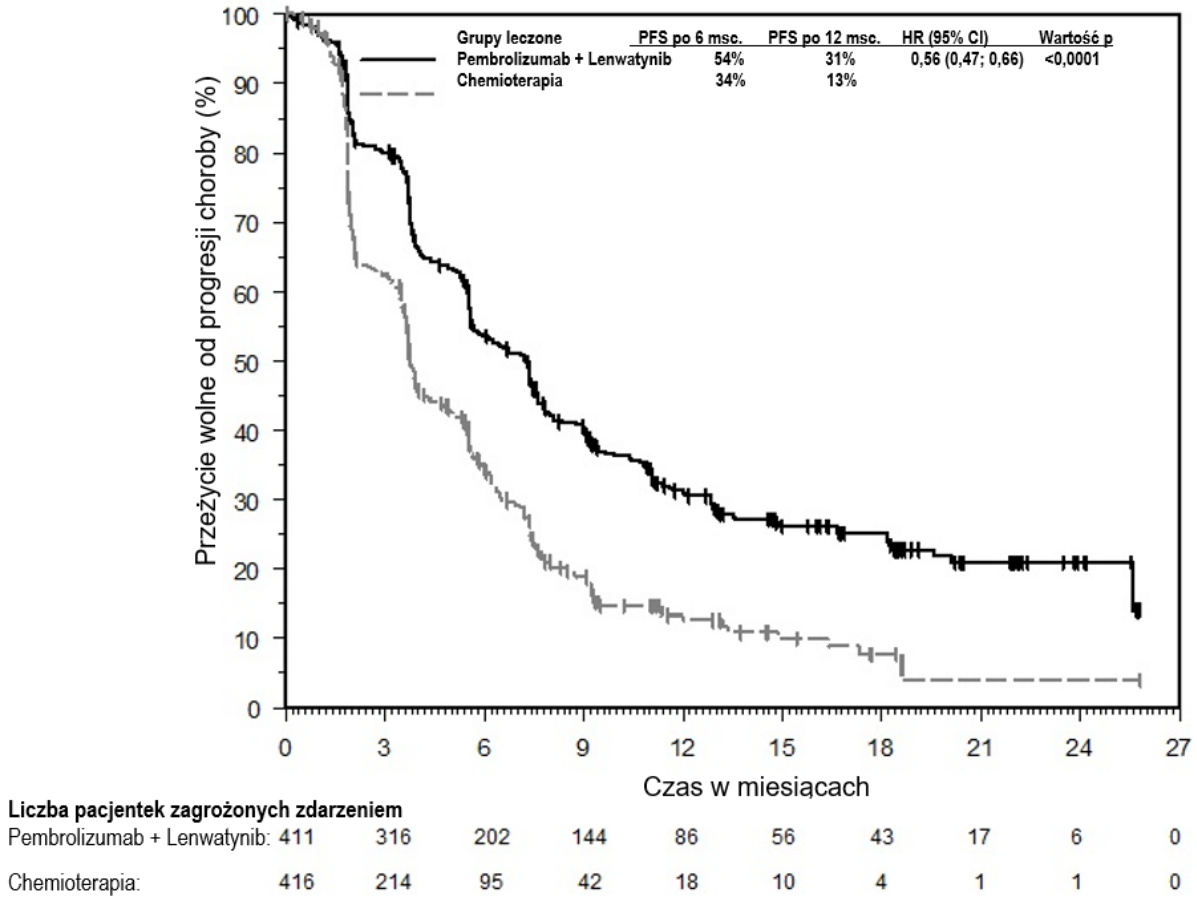
**Rycina 52: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-775 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Lenwatynib | 411 | 383 | 337 | 292 | 258 | 229 | 211 | 186 | 160 | 125 | 91 | 58 | 30 | 10 | 2 |
| Chemioterapia | 416 | 378 | 305 | 246 | 196 | 158 | 129 | 104 | 84 | 64 | 49 | 28 | 6 | 3 | 1 |

**Rycina 53: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-775 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




*Rak szyjki macicy*

*Badanie KEYNOTE-A18: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z chemioradioterapią u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy*

Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i radioterapią wiązką zewnętrzną (ang. EBRT, external beam radiation therapy), z następczą brachyterapią (ang. BT, brachytherapy) oceniano w badaniu KEYNOTE-A18, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, do którego włączono 1060 pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy niepoddanych wcześniej radykalnemu leczeniu chirurgicznemu, radioterapii ani leczeniu układowemu w celu leczenia raka szyjki macicy. W badaniu wzięło udział 601 pacjentek, które według klasyfikacji FIGO (Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa, ang. International Federation of Gynaecology and Obstetrics) 2014 miały raka w stopniu zaawansowania III - IVA (zajęcie dolnej części pochwy przez guz z naciekami lub bez nacieków na ścianę miednicy lub powoduje wodonercze/unieczynnia nerkę lub rozprzestrzenia się na sąsiednie narządy miednicy) z przerzutami do węzłów chłonnych lub bez przerzutów oraz 459 pacjentek w stopniu zaawansowania IB2 - IIB według FIGO 2014 (zmiany nowotworowe > 4 cm lub widoczne klinicznie zmiany, które rozprzestrzeniły się poza macicę, ale nie objęły ściany miednicy ani dolnej jednej trzeciej pochwy) z przerzutami do węzłów chłonnych. Do badania nie kwalifikowały się pacjentki z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano według planowanego typu EBRT (radioterapia z modulacją natężenia wiązki promieniowania [ang. IMRT, intensity-modulated radiation therapy] lub objętościowa modulowana terapia łukowa [ang. VMAT, volumetric modulated arc therapy] w porównaniu z inną niż IMRT i VMAT), stopnia zaawansowania raka szyjki macicy w momencie badań przesiewowych (stopień IB2 - IIB w porównaniu ze stopniem III - IVA według FIGO 2014)

i planowanej całkowitej dawki radioterapii ([dawka EBRT + BT] wynoszącej < 70 Gy w porównaniu z ≥70 Gy zgodnie z dawką równoważną [ang. EQD2, equivalent dose in 2 Gy fractions]). Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg podawany dożylnie co 3 tygodnie (5 cykli) jednocześnie z cisplatyną w dawce 40 mg/m$^2$ pc. podawaną dożylnie co tydzień (5 cykli, opcjonalna szósta infuzja mogła być wykonana zgodnie z lokalną praktyką) i radioterapią (EBRT, a następnie BT), a następnie pembrolizumab w dawce 400 mg podawany dożylnie co 6 tygodni (15 cykli);
- placebo podawane dożylnie co 3 tygodnie (5 cykli) jednocześnie z cisplatyną w dawce 40 mg/m$^2$ pc. podawaną dożylnie co tydzień (5 cykli, opcjonalna szósta infuzja mogła być wykonana zgodnie z lokalną praktyką) i radioterapią (EBRT, a następnie BT), a następnie placebo podawane dożylnie co 6 tygodni (15 cykli).

Leczenie prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 12 tygodni przez pierwsze dwa lata, co 24 tygodnie w roku 3., a następnie raz w roku.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 601 pacjentek z chorobą w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014 włączonych do badania KEYNOTE-A18 należały: mediana wieku 51 lat (zakres: od 22 do 87), 16% osób w wieku 65 lat lub starszych; 36% osób rasy białej, 1% osób rasy czarnej, 34% osób rasy żółtej, 38% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (68%) oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszacy 1 (32%); 93% osób z CPS ≥ 1; 71% miało zajęte węzły chłonne miednicy i (lub) zajęte węzły chłonne okołoaortalne, 29% bez zajętych węzłów chłonnych miednicy lub okołoaortalnych, u 86% przeprowadzono IMRT lub VMAT EBRT, 90% ≥ 70 Gy (EQD2). Osiemdziesiąt cztery procent pacjentek miało raka płaskonabłonkowego, a u 16% pacjentek występował typ histologiczny niepłaskonabłonkowy.

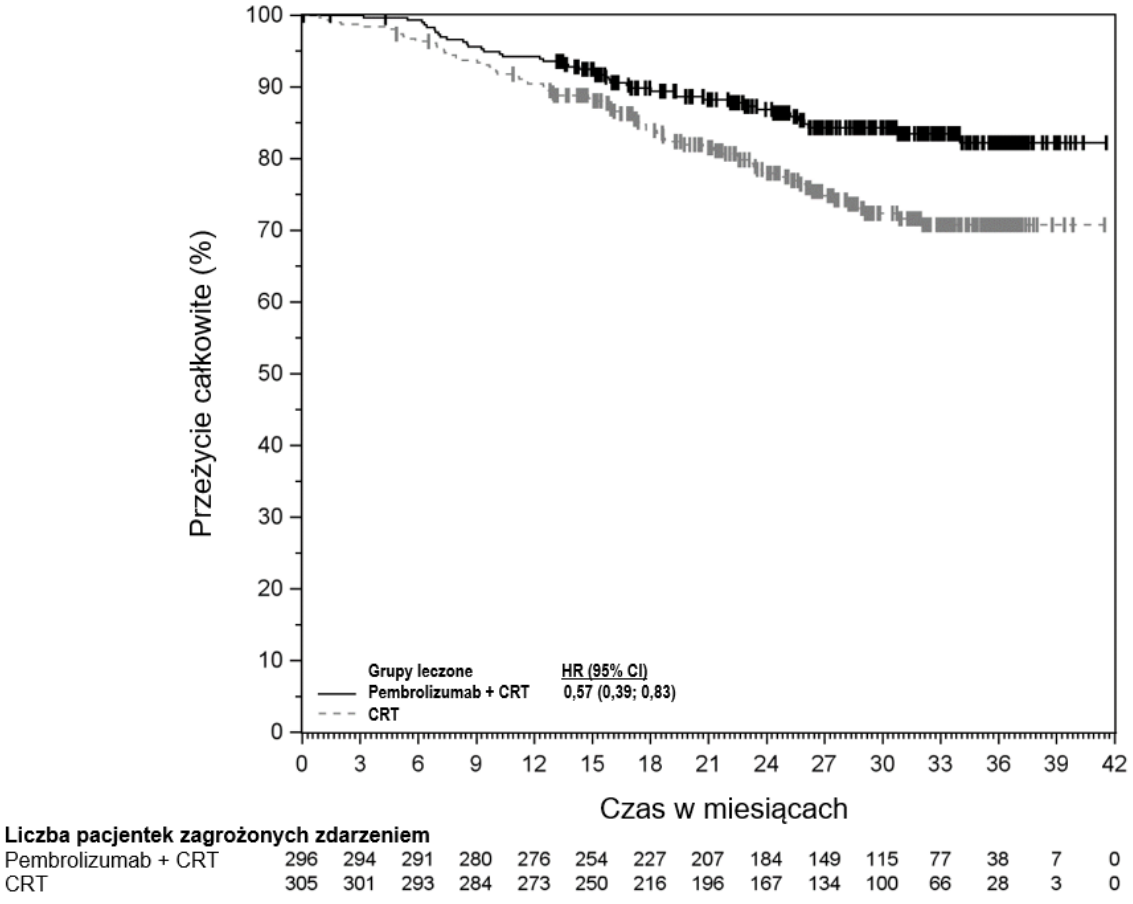
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były PFS (oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub potwierdzony histopatologicznie) i OS. W badaniu wykazano statystycznie istotne poprawy w zakresie PFS [0,70 (95% CI 0,55; 0,89; wartość p 0,0020)] od pierwszej zaplanowanej analizy etapowej oraz OS [0,67 (95% CI 0,50; 0,90; wartość p 0,0040)] od drugiej zaplanowanej analizy etapowej w całej populacji pacjentek przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab z CRT w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z CRT. W Tabeli 52 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności pochodzące z drugiej zaplanowanej analizy etapowej u pacjentek z chorobą w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014 z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 26,6 miesięca (zakres: od 0,9 do 41,7 miesięca). Krzywe Kaplana-Meiera u pacjentek z chorobą w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014 dla OS i PFS w oparciu o tę analizę przedstawiono odpowiednio na Rycinach 54 i 55.

**Tabela 52: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-A18 u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014**

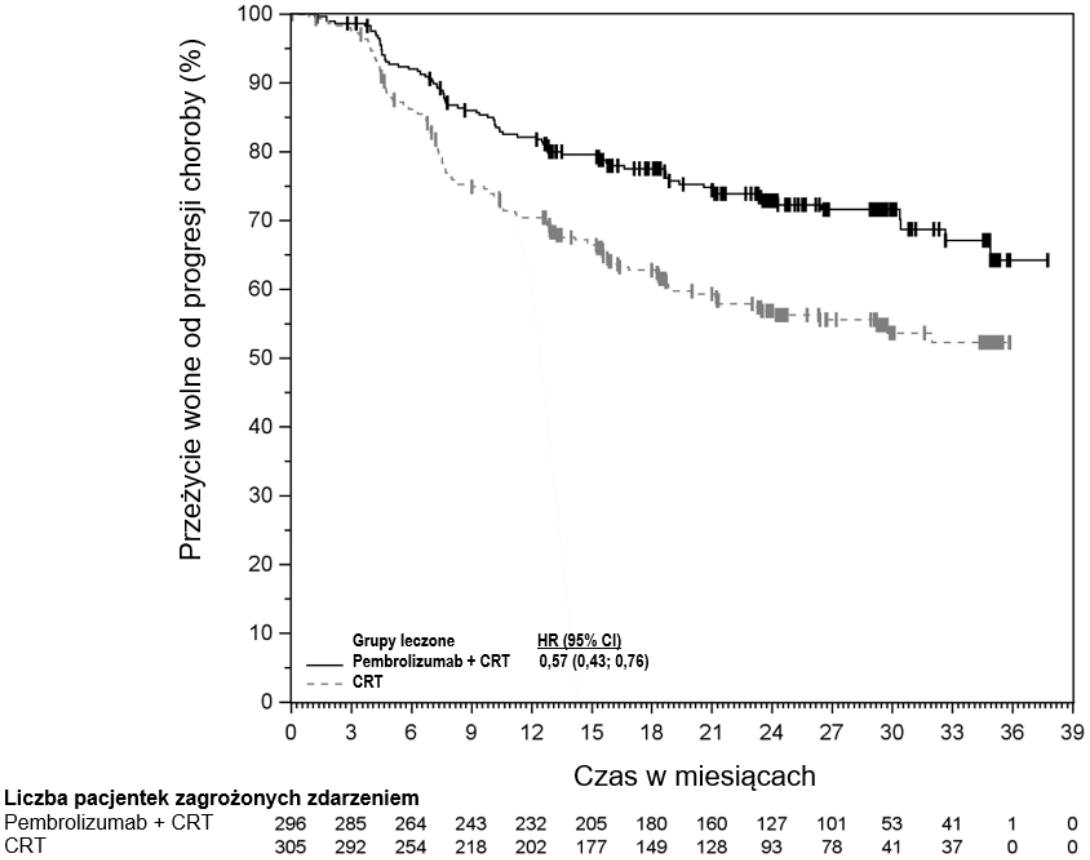
| Punkt końcowy | Pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie oraz 400 mg co 6 tygodni z CRT n=296 | Placebo z CRT n=305 |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 43 (15%) | 73 (24%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU, NU) | NU (NU, NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,57 (0,39; 0,83) | |
| **PFS według badacza** | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 79 (27%) | 125 (41%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | NU (NU, NU) | NU (26,3; NU) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,57 (0,43; 0,76) | |

* Na podstawie niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
CRT = Chemioradioterapia
NU = nie uzyskano

**Rycina 54: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-A18 u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014**



**Rycina 55: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-A18 u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania III - IVA według FIGO 2014**




*Badanie KEYNOTE-826: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, oceniono w badaniu KEYNOTE-826, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, do którego włączono 617 pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy nieleczonych w pierwszej linii z zastosowaniem chemioterapii, z wyjątkiem przypadków, gdy stosowano ją równocześnie jako środek uwrażliwiający na promieniowanie jonizujące. Do badania włączono pacjentki niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Do badania nie kwalifikowały się pacjentki z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano w zależności od obecności przerzutów w chwili ustalenia wstępnego rozpoznania, decyzji badacza o zastosowaniu bewacyzumabu oraz ekspresji PD-L1 (CPS < 1 w porównaniu z CPS 1 do < 10 w porównaniu z CPS ≥ 10). Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup leczenia:

- Grupa leczona 1: pembrolizumab w dawce 200 mg z chemioterapią i bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.
- Grupa leczona 2: placebo z chemioterapią i bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

Przed randomizacją badacz wybrał jeden z czterech poniższych schematów leczenia:

1. Paklitaksel w dawce 175 mg/m$^2$ pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m$^2$ pc.
2. Paklitaksel w dawce 175 mg/m$^2$ pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m$^2$ pc.+ bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc.
3. Paklitaksel w dawce 175 mg/m$^2$ pc. + karboplatyna AUC 5 mg/ml/min

4. Paklitaksel w dawce 175 mg/m$^2$ pc. + karboplatyna AUC 5 mg/ml/min + bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc.

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej. Wszystkie schematy leczenia stosowane w badaniu podawano w 1. dniu każdego cyklu leczenia trwającego 3 tygodnie. Cisplatynę można było podawać w 2. dniu każdego cyklu leczenia trwającego 3 tygodnie. Bewacyzumab mógł być stosowany w przypadku, gdy został wybrany przez badacza przed randomizacją. Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjentki był stabilny i badacz ustalił, że pacjentka odnosi korzyści kliniczne. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono w 9. tygodniu i następnie co 9 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

Wśród 617 pacjentek włączonych do badania, u 548 (89%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Spośród tych 548 włączonych do badania pacjentek z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, 273 pacjentki przydzielono losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, a 275 pacjentek przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 548 pacjentek należały: mediana wieku 51 lat (zakres: od 22 do 82 lat); 16% osób w wieku 65 lat lub starszych; 59% osób rasy białej, 18% osób rasy żółtej i 1% osób rasy czarnej; 37% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; u 56% i 43% osób wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynosił odpowiednio 0 lub 1; 63% osób otrzymujących bewacyzumab jako produkt leczniczy stosowany w ramach badania; 21% osób z gruczolakorakiem i 5% z nowotworem o typie histologicznym raka gruczołowo-płaskonabłonkowego; w przypadku pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym z przerzutami odległymi lub bez przerzutów, u 39% zastosowano wcześniej tylko radiochemioterapię, a u 17% zastosowano wcześniej radiochemioterapię z leczeniem chirurgicznym.

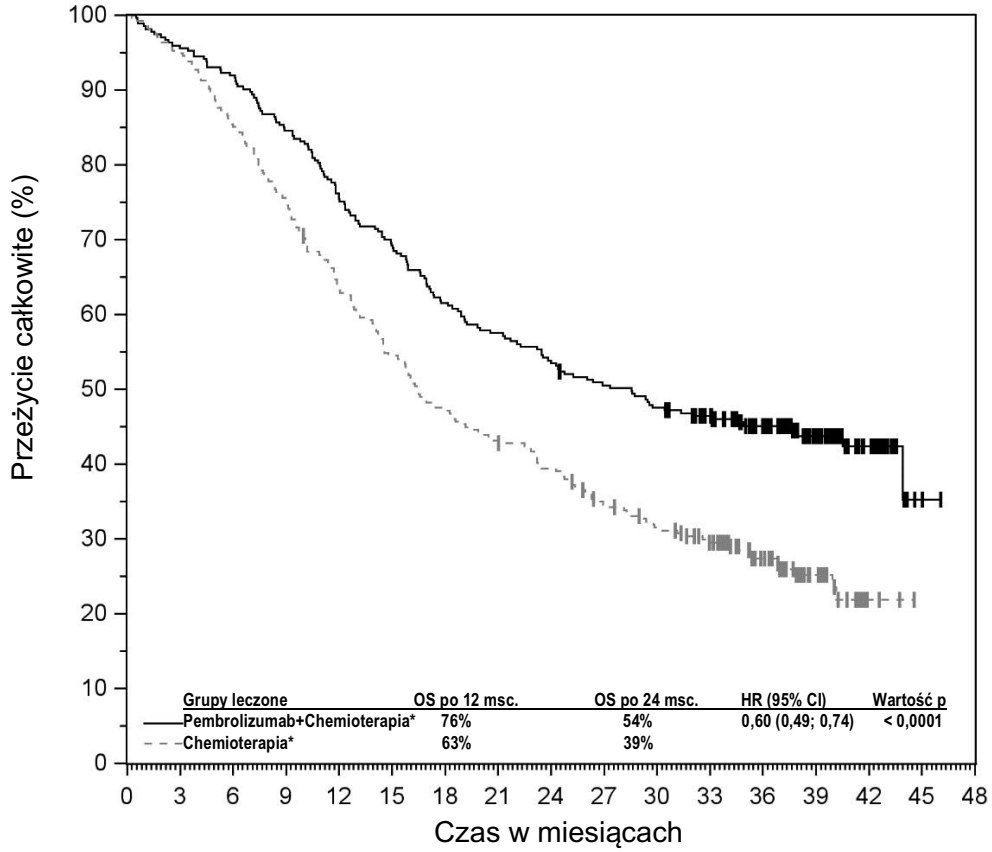
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i PFS oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były ORR oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie, oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W zaplanowanej analizie etapowej, badanie wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie OS (HR 0,64; 95% CI: 0,50; 0,81; wartość p = 0,0001) oraz PFS (HR 0,62; 95% CI: 0,50; 0,77; wartość p < 0,0001) u pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Badanie także wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie OS i PFS w całej populacji. W Tabeli 53 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej w badaniu KEYNOTE-826, które zebrano podczas analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 21,3 miesiąca. Na Rycinach 56 i 57 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej.

**Tabela 53: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-826 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie z Chemioterapią* z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu n=273 | Placebo z Chemioterapią* z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu n=275 |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 153 (56%) | 201 (73%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 28,6 (22,1; 38,0) | 16,5 (14,5; 20,0) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,60 (0,49; 0,74) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | |
| **PFS** | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 171 (63%) | 220 (80%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 10,5 (9,7; 12,3) | 8,2 (6,3; 8,5) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,58 (0,47; 0,71) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR¶ % (95% CI) | 69% (63; 74) | 51% (45; 57) |
| Odpowiedź całkowita | 26% | 15% |
| Odpowiedź częściowa | 43% | 36% |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 19,2 (1,3+; 40,9+) | 10,4 (1,5+; 40,7+) |
| Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy# | 56 | 45 |
| Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 24 miesiące# | 48 | 30 |

* Chemioterapia (paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatyną)
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
‡ Nominalna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)
¶ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa
# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

**Rycina 56: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-826 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

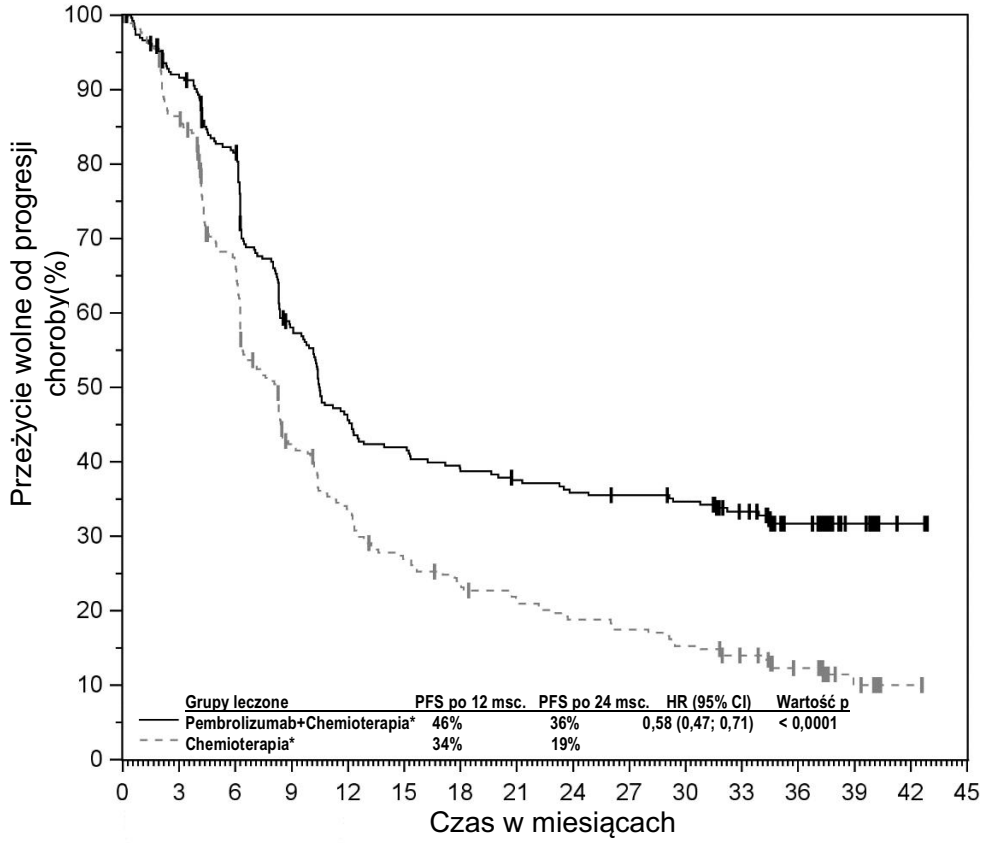



**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab+Chemioterapia* | 273 | 261 | 251 | 231 | 206 | 189 | 168 | 157 | 146 | 136 | 128 | 116 | 90 | 52 | 22 | 2 | 0 |
| Chemioterapia* | 275 | 261 | 235 | 207 | 173 | 149 | 129 | 117 | 107 | 91 | 81 | 68 | 45 | 24 | 3 | 0 | 0 |

* Chemioterapia (paklitaksel i cisplatyna lub paklitaksel i karboplatyna) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu

**Rycina 57: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-826 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab+Chemioterapia* | 273 | 238 | 208 | 144 | 113 | 104 | 97 | 92 | 88 | 86 | 83 | 70 | 46 | 25 | 6 | 0 |
| Chemioterapia* | 275 | 229 | 170 | 103 | 81 | 64 | 55 | 49 | 43 | 40 | 35 | 28 | 18 | 7 | 2 | 0 |

* Chemioterapia (paklitaksel i cisplatyna lub paklitaksel i karboplatyna) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu

*Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ)*
*Badanie KEYNOTE-811: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny oceniono w badaniu KEYNOTE-811, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, do którego włączono 698 pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem GEJ niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, których nie leczono wcześniej układowo z powodu choroby z przerzutami. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego.

Randomizację stratyfikowano w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS ≥ 1 lub < 1), schematu chemioterapii (5-FU z cisplatyną [ang. FP, 5-FU plus cisplatin] lub kapecytabina z oksaliplatyną [ang. CAPOX, capecitabine plus oxaliplatin]) i regionu geograficznego (Europa/Izrael/Ameryka Północna/Australia, Azja lub regiony reszty świata). Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia; wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu, z wyjątkiem kapecytabiny podawanej doustnie, podawano w infuzji dożylnej w każdym 3-tygodniowym cyklu leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg, trastuzumab w dawce 8 mg/kg mc. w pierwszej infuzji i 6 mg/kg mc. w kolejnych cyklach, a następnie zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m$^2$ pc. przez maksymalnie 6 cykli

i 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m$^2$ pc. przez maksymalnie 6-8 cykli i kapecytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX). Pembrolizumab podawano przed trastuzumabem i chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu;

- placebo, trastuzumab w dawce 8 mg/kg mc. w pierwszej infuzji i 6 mg/kg mc. w kolejnych cyklach, a następnie zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m$^2$ pc. przez maksymalnie 6 cykli i 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m$^2$ pc. przez maksymalnie 6-8 cykli i kapecytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX). Placebo podawano przed trastuzumabem i chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu.

Leczenie pembrolizumabem, trastuzumabem i chemioterapią lub placebo, trastuzumabem i chemoterapią prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 6 tygodni.

Wśród 698 pacjentów losowo przydzielonych do badania KEYNOTE-811, u 594 (85%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych 594 pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej należały: mediana wieku 63 lata (zakres: od 19 do 85 lat), 43% osób w wieku 65 lat lub starszych; 80% mężczyzn; 63% osób rasy białej, 33% osób rasy żółtej i 0,7% osób rasy czarnej; 42% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 i 58% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1. Dziewięćdziesiąt osiem procent pacjentów miało chorobę z przerzutami (stopień zaawansowania IV) i 2% miało chorobę miejscowo zaawansowaną nieoperacyjną. Dziewięćdziesiąt pięć procent (n=562) miało nowtwory, w których nie stwierdzono MSI-H, 1% (n=8) miało nowotwory, w których stwierdzono MSI-H, a u 4% (n=24) status był nieznany. Osiemdziesiąt pięć procent pacjentów otrzymało CAPOX.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: PFS na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 i OS. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: ORR i DoR na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W drugiej analizie etapowej w całej populacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę PFS (HR 0,72; 95% CI 0,60; 0,87; wartość p 0,0002) u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią. Podczas tej analizy etapowej, nie było statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do OS. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 15,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 41,6 miesiąca). Podczas pierwszej analizy etapowej przeprowadzonej dla pierwszych 264 pacjentów przydzielonych losowo w całej populacji (133 pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i 131 pacjentów w grupie otrzymującej placebo), statystycznie istotną poprawę zaobserwowano dla ORR (74,4% w porównaniu do 51,9%, odpowiadające 22,7% różnicy dla ORR, [95% CI: 11,2; 33,7]; wartość p 0,00006).

W Tabeli 54 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności w drugiej analizie etapowej we wcześniej zaplanowanej podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej oraz na Rycinach 58 i 59 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS.

**Tabela 54: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-811 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab Trastuzumab i chemioterapia n=298 | Placebo Trastuzumab i chemioterapia n=296 |
|---|---|---|
| **PFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 199 (67%) | 215 (73%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 10,8 (8,5; 12,5) | 7,2 (6,8; 8,4) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,7 (0,58; 0,85) | |
| Wartość p† | 0,0001 | |
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 167 (56%) | 183 (62%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 20,5 (18,2; 24,3) | 15,6 (13,5; 18,6) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,79 (0,64; 0,98) | |
| Wartość p† | 0,0143 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR‡ % (95% CI) | 73% (67,7; 78,1) | 58% (52,6; 64,1) |
| Odpowiedź całkowita | 14% | 10% |
| Odpowiedź częściowa | 59% | 49% |
| Wartość p# | 0,00008 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 11,3 (1,1+; 40,1+) | 9,5 (1,4+; 38,3+) |
| Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy¶ | 75% | 67% |
| Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 12 miesięcy¶ | 49% | 41% |

* Na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa bez stratyfikacji

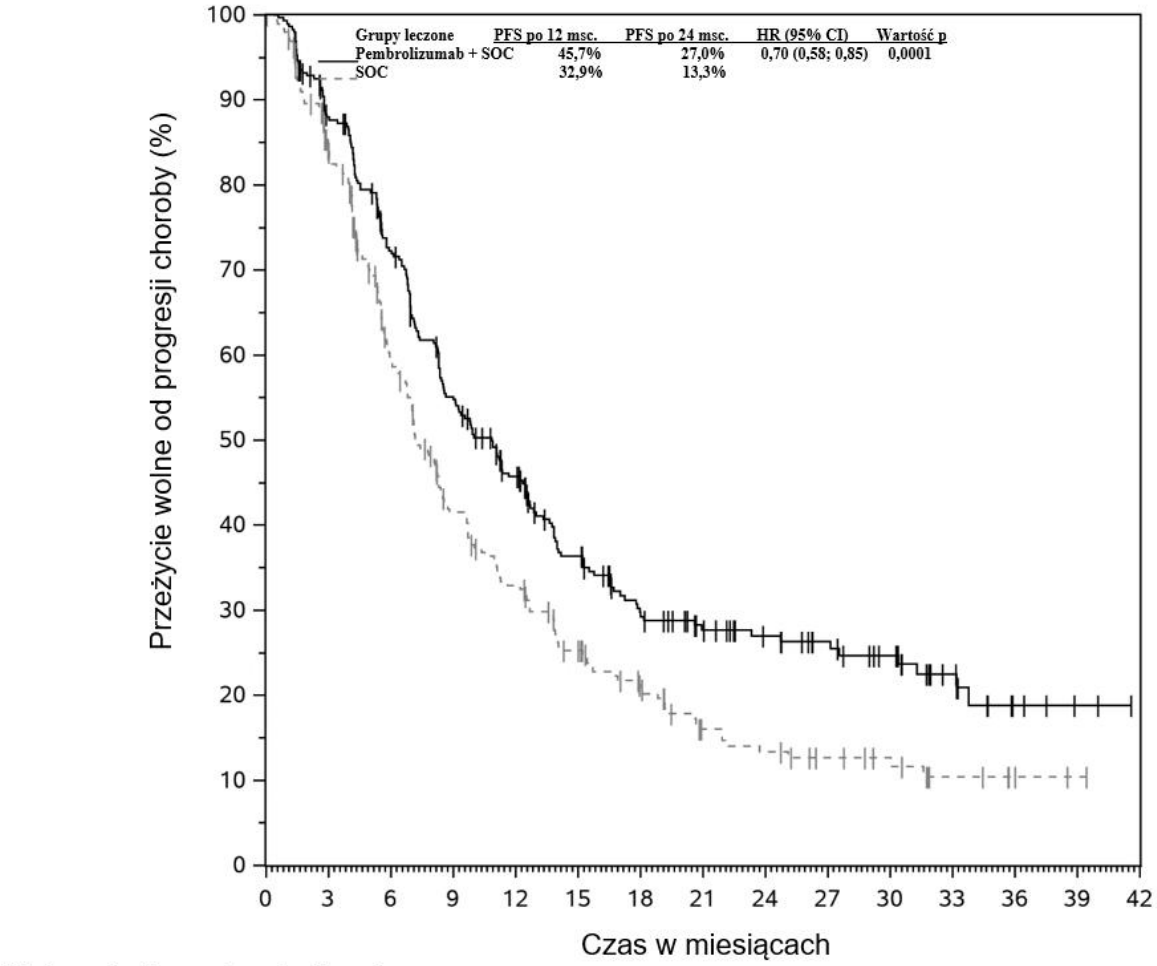
† Nominalna wartość p na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) bez stratyfikacji; formalny test nie został przeprowadzony u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)

‡ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

# Nominalna wartość p na podstawie metody Miettinena i Nurminena bez stratyfikacji; formalny test nie został przeprowadzony u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

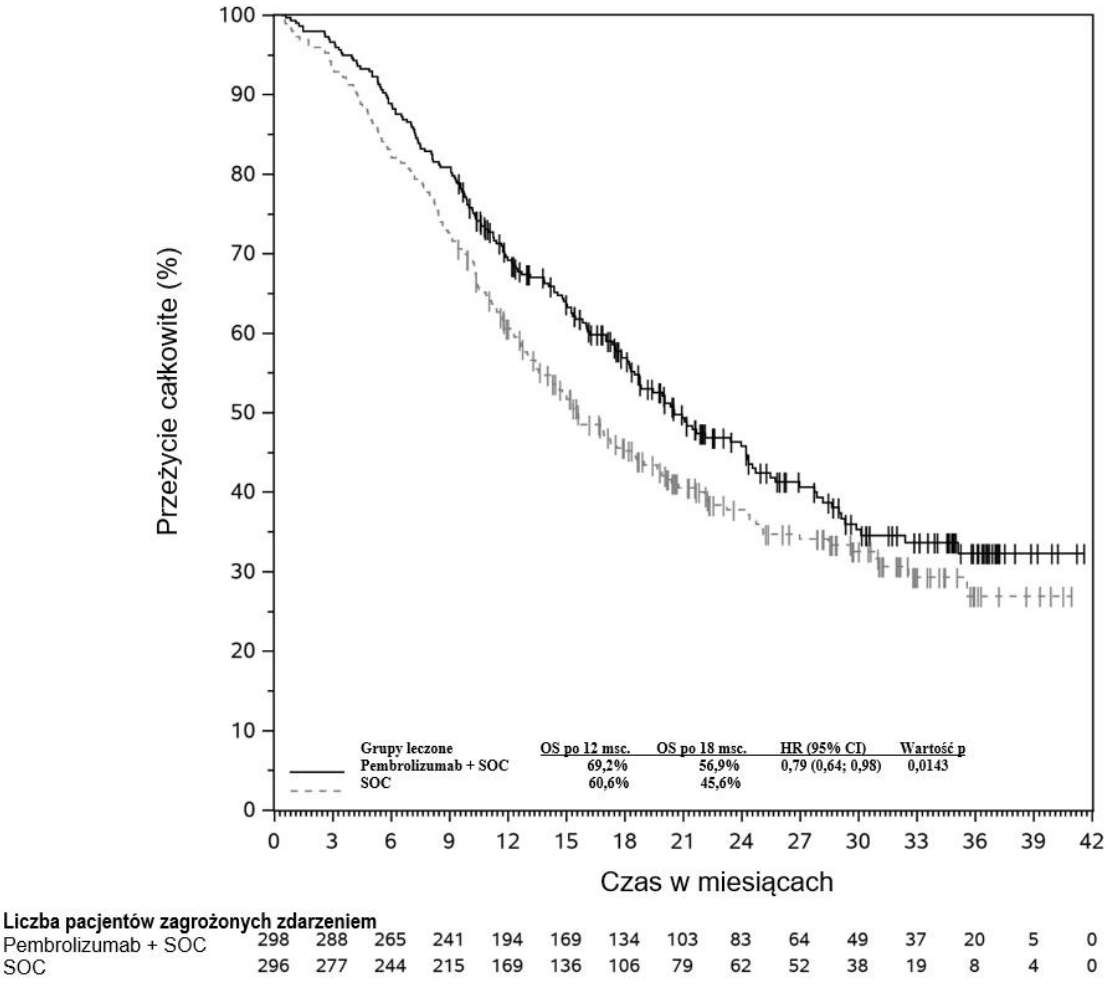
**Rycina 58: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-811 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + SOC | 298 | 250 | 200 | 150 | 116 | 84 | 61 | 48 | 40 | 33 | 26 | 14 | 5 | 2 | 0 |
| SOC | 296 | 231 | 150 | 98 | 76 | 54 | 38 | 24 | 20 | 15 | 12 | 6 | 3 | 1 | 0 |

**Rycina 59: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-811 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




*Badanie KEYNOTE-859: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny oceniono w badaniu KEYNOTE-859, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, do którego włączono 1579 pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem GEJ niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, których nie leczono wcześniej układowo z powodu choroby z przerzutami. Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe i (lub) adjuwantowe było dozwolone, jeśli zostało zakończone co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia, chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego lub pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych.

Randomizację stratyfikowano w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS ≥ 1 lub < 1), schematu chemioterapii (5-FU z cisplatyną [FP] lub kapecytabina z oksaliplatyną [CAPOX]) i regionu geograficznego (Europa/Izrael/Ameryka Północna/Australia, Azja lub regiony reszty świata).

Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia; wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu, z wyjątkiem kapecytabiny podawanej doustnie, podawano w infuzji dożylnej w każdym 3-tygodniowym cyklu leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg, zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m$^2$ pc. i 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m$^2$ pc. i kapecytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX) przez maksymalnie 35 cykli. Czas trwania leczenia cisplatyną lub oksaliplatyną można było ograniczyć do 6 cykli, zgodnie z lokalnymi wytycznymi krajowymi. Pembrolizumab podawano przed chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu;
- placebo, zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m$^2$ pc. i 5-FU w dawce 800 mg/m$^2$ pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m$^2$ pc. i kapecytabina w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX) przez maksymalnie 35 cykli. Czas trwania leczenia cisplatyną lub oksaliplatyną można było ograniczyć do 6 cykli, zgodnie z lokalnymi wytycznymi krajowymi. Placebo podawano przed chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu.

Leczenie pembrolizumabem i chemioterapią lub placebo i chemoterapią prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 6 tygodni.

Wśród 1579 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-859, u 1235 (78%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej. Status ekspresji PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych 1235 pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej należały: mediana wieku 62 lata (zakres: od 24 do 86 lat), 40% osób w wieku 65 lat lub starszych; 70,4% mężczyzn; 55,5% osób rasy białej, 33,1% osób rasy żółtej; 36,5% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 i 63,5% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1. Dziewięćdziesiąt sześć procent pacjentów miało chorobę z przerzutami (stopień zaawansowania IV) i 4% miało chorobę miejscowo zaawansowaną nieoperacyjną. Pięć procent (n=66) miało nowotwory, w których stwierdzono MSI-H. Osiemdziesiąt sześć procent pacjentów otrzymało CAPOX.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały PFS, ORR i DOR jak oceniono na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.

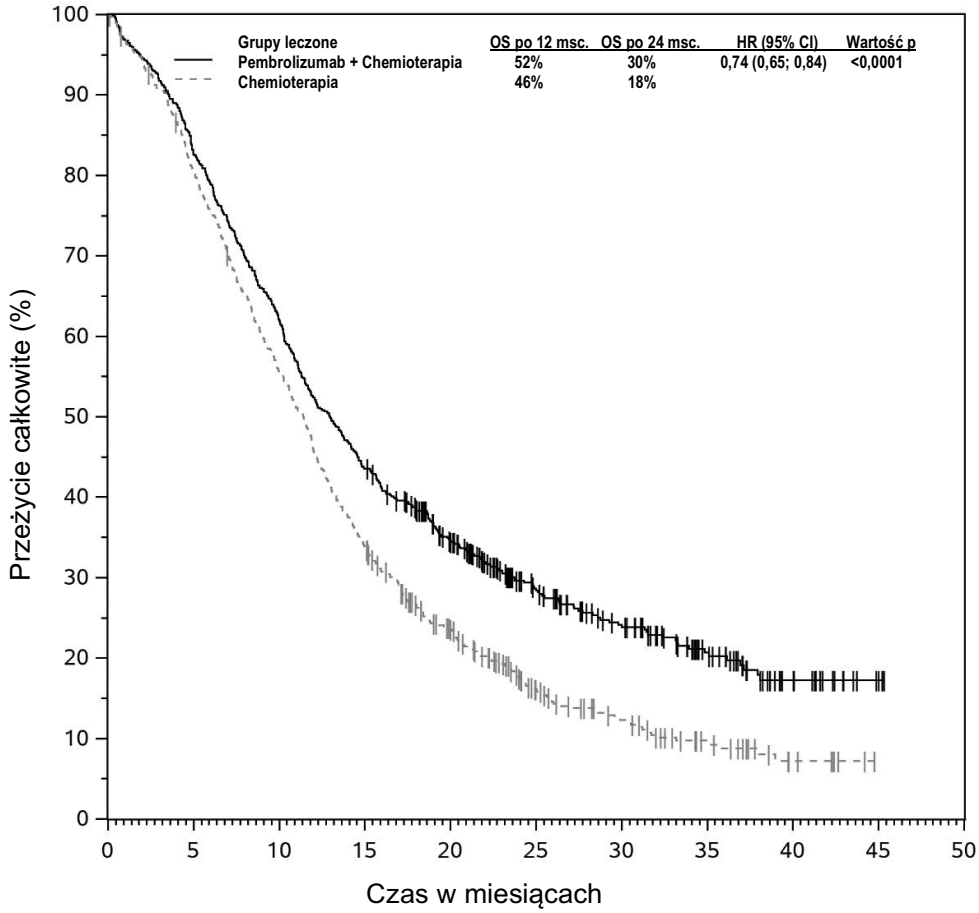
Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS (HR 0,78; 95% CI: 0,70; 0,87; wartość p < 0,0001), PFS (HR 0,76; 95% CI: 0,67; 0,85; wartość p < 0,0001) i ORR (51% [95% CI: 47,7; 54,8] w porównaniu z 42% [95% CI: 38,5; 45,5]; wartość p 0,00009) u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią w całej populacji. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 12 miesięcy (zakres: od 0,1 do 45,9 miesięcy). W Tabeli 55 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności we wcześniej zaplanowanej podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej oraz na Rycinach 60 i 61 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS.

**Tabela 55: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-859 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab Chemioterapia oparta na pochodnych fluoropirymidyny i platyny n=618 | Placebo Chemioterapia oparta na pochodnych fluoropirymidyny i platyny n=617 |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 464 (75%) | 526 (85%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | 13,0 (11,6; 14,2) | 11,4 (10,5; 12,0) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,74 (0,65; 0,84) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | |
| **PFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 443 (72%) | 483 (78%) |
| Mediana w miesiącach* (95% CI) | 6,9 (6,0; 7,2) | 5,6 (5,4; 5,7) |
| Współczynnik ryzyka† (95% CI) | 0,72 (0,63; 0,82) | |
| Wartość p‡ | < 0,0001 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR§ (95% CI) | 52% (48,1; 56,1) | 43% (38,7; 46,6) |
| Odpowiedź całkowita | 10% | 6% |
| Odpowiedź częściowa | 42% | 37% |
| Wartość p¶ | 0,00041 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** | | |
| Mediana w miesiącach* (zakres) | 8,3 (1,2+; 41,5+) | 5,6 (1,3+; 34,2+) |
| Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 12 miesięcy* | 41% | 26% |

* Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera
† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją
§ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa
¶ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie metody Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją

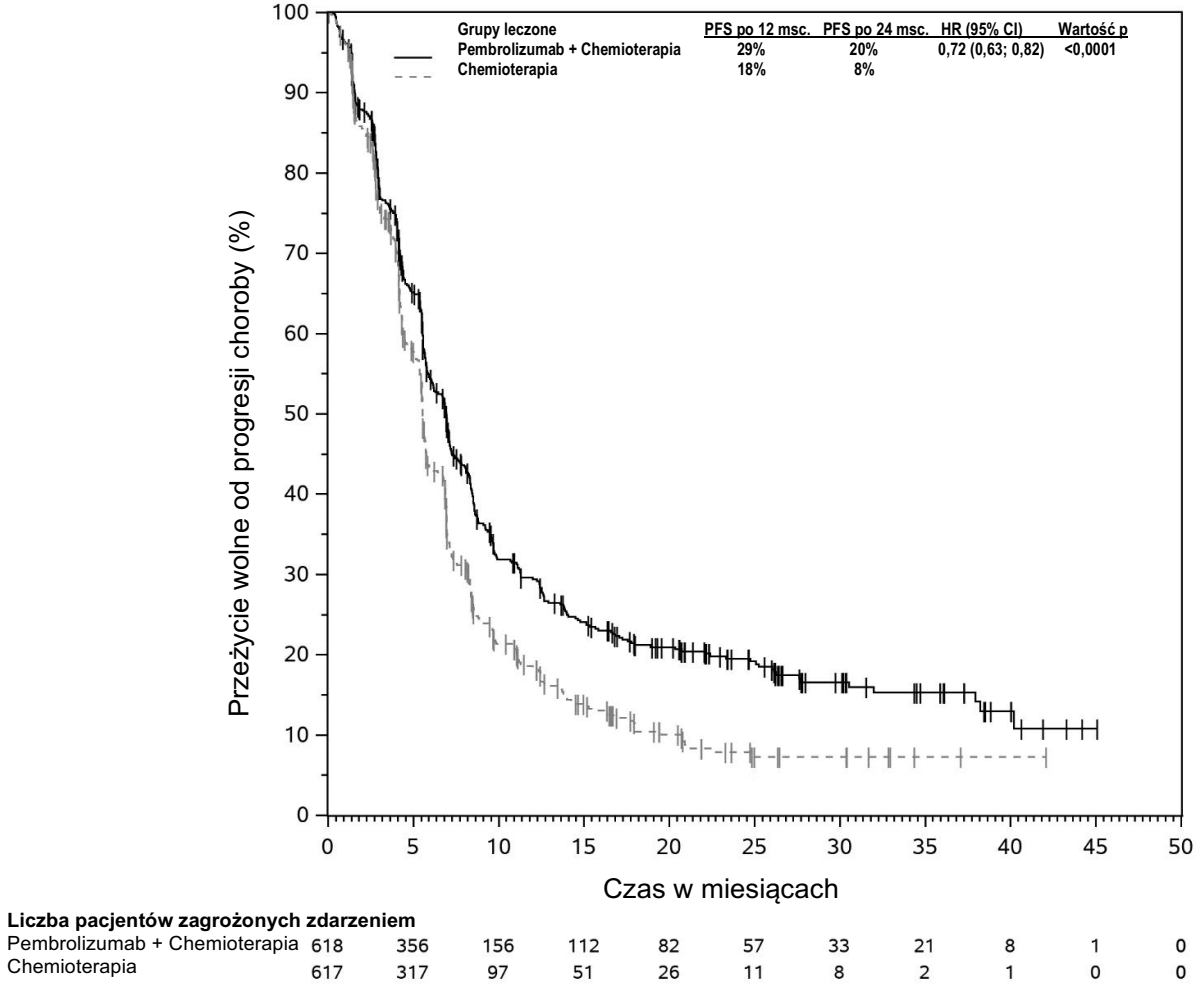
**Rycina 60: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-859 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia | 618 | 511 | 383 | 269 | 192 | 121 | 81 | 46 | 17 | 3 | 0 |
| Chemioterapia | 617 | 493 | 339 | 206 | 126 | 66 | 41 | 20 | 7 | 0 | 0 |

**Rycina 61: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-859 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




W badaniu KEYNOTE-859 przeprowadzono analizę pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosiła CPS ≥ 1 do < 10 lub CPS ≥ 10 w obu grupach leczonych (patrz Tabela 56).

**Tabela 56: Wyniki oceny skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w badaniu KEYNOTE-859**

| Punkt końcowy | Leczenie skojarzone z pembrolizumabem n=337 | Chemioterapia n=345 | Leczenie skojarzone z pembrolizumabem n=279 | Chemioterapia n=272 |
|---|---|---|---|---|
| | CPS ≥ 1 do < 10 | | CPS ≥ 10 | |
| OS HR (95% CI) | 0,83 (0,70; 0,98)* | | 0,65 (0,53; 0,79)† | |
| PFS HR (95% CI) | 0,83 (0,70; 0,99)* | | 0,62 (0,51; 0,76)† | |
| ORR§ (95% CI) | 45% (39,7; 50,6) | 42% (37,0; 47,7) | 61% (54,6; 66,3) | 43% (37,1; 49,1) |

* Współczynnik ryzyka (leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią) na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa bez stratyfikacji

† Współczynnik ryzyka (leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

§ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

*Rak dróg żółciowych*
*Badanie KEYNOTE-966: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami BTC*
Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną oceniono w badaniu KEYNOTE-966, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, do którego włączono 1069 pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami BTC, którzy nie byli wcześniej leczeni układowo z powodu zaawansowanej choroby. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Pacjenci powinni byli mieć akceptowalne stężenie bilirubiny w surowicy krwi (≤ 1,5 x GGN lub bilirubina bezpośrednia ≤ GGN w przypadku uczestników ze stężeniem bilirubiny całkowitej na poziomie > 1,5 x GGN), a każda klinicznie istotna niedrożność dróg żółciowych musiała zostać usunięta przed randomizacją. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano w zależności od regionu geograficznego (Azja w porównaniu do regionów spoza Azji), choroby miejscowo zaawansowanej w porównaniu do choroby z przerzutami oraz lokalizacji nowotworu (pęcherzyk żółciowy, rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych).

Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg w dniu 1. z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. i cisplatyną w dawce 25 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. i dniu 8. co 3 tygodnie.
- placebo w dniu 1. z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m$^2$ pc. i cisplatyną w dawce 25 mg/m$^2$ pc. w dniu 1. i dniu 8. co 3 tygodnie.

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. W przypadku pembrolizumabu leczenie prowadzono maksymalnie przez 35 cykli lub około 24 miesiące. W przypadku cisplatyny leczenie można było podawać przez maksymalnie 8 cykli, a w przypadku gemcytabiny leczenie można było prowadzić dłużej niż 8 cykli. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono na początku badania, a następnie co 6 tygodni przez 54 tygodnie; następnie co 12 tygodni.

Do wyjściowych cech charakterystycznych badanej populacji należały: mediana wieku 64 lata (zakres: od 23 do 85), 47% osób w wieku 65 lat lub starszych; 52% mężczyzn; 49% osób rasy białej, 46% osób rasy żółtej; 46% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 i 54% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1; 31% pacjentów miało w wywiadzie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, a 3% pacjentów miało w wywiadzie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS, a drugorzędowymi punktami oceny skuteczności były PFS, ORR i DOR oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS w końcowej analizie u pacjentów losowo przydzielonych do grupy stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią.
W Tabeli 57 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 62 i 63 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS oparte na analizie końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 11,6 miesiąca (zakres: 0,2 do 37,5 miesiąca).

**Tabela 57: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-966**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie z gemcytabiną/cisplatyną n=533 | Placebo z gemcytabiną/cisplatyną n=536 |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 414 (78%) | 443 (83%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 12,7 (11,5; 13,6) | 10,9 (9,9; 11,6) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,83 (0,72; 0,95) | |
| Wartość p† | 0,0034 | |
| **PFS** | | |
| Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie | 428 (80%) | 448 (84%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 6,5 (5,7; 6,9) | 5,6 (4,9; 6,5) |
| Współczynnik ryzyka* (95% CI) | 0,87 (0,76; 0,99) | |
| Wartość p‡ | 0,0171 | |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** | | |
| ORR% (95% CI) | 29,3% (25,4; 33,3) | 28,4% (24,6; 32,4) |
| Odpowiedź całkowita | 2,6% | 1,7% |
| Odpowiedź częściowa | 26,6% | 26,7% |
| Wartość pα | 0,3610 | |
| **Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie**§, ¶ | | |
| Mediana w miesiącach (zakres) | 8,3 (1,2+; 33,0+) | 6,8 (1,1+; 30,0+) |
| Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy¶ | 65% | 55% |
| Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 12 miesięcy¶ | 38% | 27% |

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank). Wynik OS spełniał wcześniej określony jednostronny poziom istotności wynoszący 0,0200

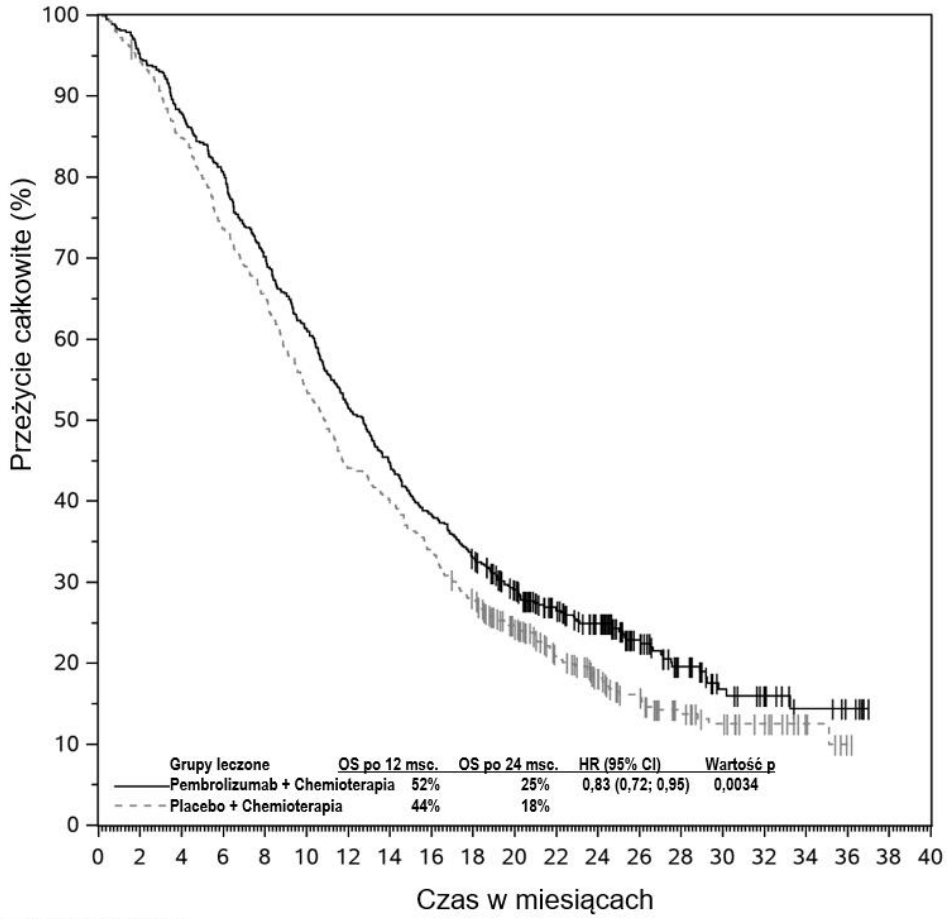
‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank). Wynik PFS nie spełniał wcześniej określonego jednostronnego poziomu istotności wynoszącego 0,0125

α Wartość p w teście jednostronnym na podstawie metody Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją. Wynik ORR nie spełniał wcześniej określonego jednostronnego poziomu istotności wynoszącego 0,0125

§ Na podstawie pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie jako potwierdzoną odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową

¶ Na podstawie estymatora Kaplana–Meiera

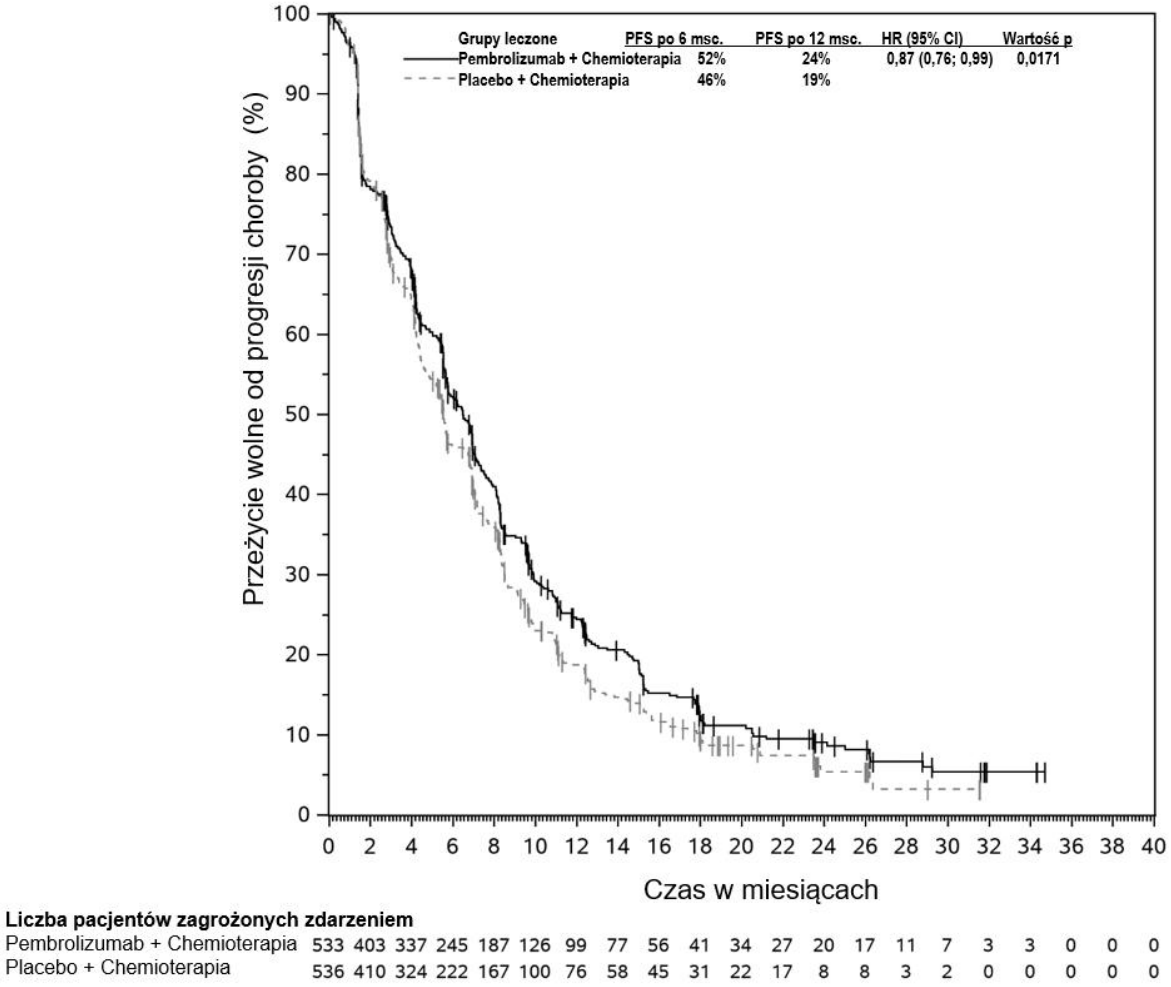
**Rycina 62: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-966 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




**Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia | 533 | 505 | 469 | 430 | 374 | 326 | 275 | 238 | 204 | 175 | 142 | 108 | 88 | 56 | 35 | 21 | 16 | 8 | 5 | 0 | 0 |
| Placebo + Chemioterapia | 536 | 504 | 454 | 394 | 349 | 287 | 236 | 213 | 181 | 148 | 115 | 81 | 59 | 43 | 28 | 20 | 14 | 7 | 1 | 0 | 0 |

**Rycina 63: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-966 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)**




*Rak jajnika*

*Badanie KEYNOTE-B96: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentek z platynoopornym rakiem jajnika*

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, oceniono w badaniu KEYNOTE-B96, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym wzięło udział 643 pacjentek z histologicznie potwierdzonym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które otrzymały jeden lub dwa wcześniejsze ogólnoustrojowe schematy leczenia. Wcześniejsze leczenie musiało obejmować co najmniej jedną terapię opartą na związkach platyny, z radiologicznym potwierdzeniem progresji choroby w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki. Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitora anty-PD-1/PD-L1, inhibitora PARP lub bewacyzumabu było dozwolone. Do udziału w badaniu nie kwalifikowały się pacjentki z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego, a także pacjentki z chorobą pierwotnie oporną na leczenie platyną.

Randomizację stratyfikowano na podstawie decyzji badacza o zastosowaniu bewacyzumabu, regionu geograficznego i statusu ekspresji PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS 1 do < 10 vs. CPS ≥ 10). Pacjentki przydzielono w sposób losowy (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 400 mg co 6 tygodni z paklitakselem w dawce 80 mg/m$^2$ pc. z bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg mc. lub bez bewacyzumabu;
- placebo co 6 tygodni z paklitakselem w dawce 80 mg/m$^2$ pc. z bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg mc. lub bez bewacyzumabu.

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano w infuzji dożylnej. Pembrolizumab w dawce 400 mg lub placebo podawano w 1. dniu każdego cyklu leczenia trwającego sześć tygodni, a paklitaksel w dawce 80 mg/m$^2$ pc. podawano w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu leczenia trwającego 3 tygodnie. Bewacyzumab mógł być stosowany w przypadku, gdy został wybrany przez badacza przed randomizacją. Bewacyzumab w dawce 10 mg/kg mc. podawano w 1. dniu cyklu leczenia trwającego 2 tygodnie. Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano w 9. tygodniu i następnie co 9 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

Wśród 643 pacjentek uczestniczących w badaniu KEYNOTE-B96, u 466 (72%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej. Status PD-L1 określono przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji 466 pacjentek należały: mediana wieku 62 lata (zakres: od 37 do 85 lat); 38% osób w wieku 65 lat lub starszych; 67% osób rasy białej, 20% osób rasy żółtej i 2% osób rasy czarnej; 13% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; u 55% i 44% pacjentek wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynosił odpowiednio 0 lub 1; 73% pacjentek otrzymywało bewacyzumab jako produkt leczniczy stosowany w ramach badania; 64% pacjentek otrzymywało wcześniej dwie linie leczenia i 36% pacjentek otrzymywało wcześniej jedną linię leczenia; odsetek pacjentek, które otrzymywały wcześniejsze leczenie układowe obejmował: 46% pacjentek otrzymujących bewacyzumab, 39% pacjentek otrzymujących inhibitor PARP lub 3% pacjentek otrzymujących inhibitor anty-PD-1/PD-L1. U osiemdziesięciu dziewięciu procent pacjentek występował typ histologiczny o wysokim stopniu złośliwości.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. W pierwszej, zaplanowanej analizie etapowej w badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę PFS u pacjentek przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, w całej populacji (HR = 0,70 [95% CI: 0,58; 0,84; wartość p < 0,0001]; mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 11,8 miesiąca [zakres: od 0,1 do 27,0 miesięcy]) i u pacjentek, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosił ≥ 1. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę OS u pacjentek przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosił ≥ 1 podczas drugiej, zaplanowanej analizy etapowej oraz w całej populacji (HR = 0,82 [95% CI: 0,69; 0,97; wartość p 0,0115]) podczas analizy końcowej przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 15,6 miesiąca (zakres: od 0,1 do 44,1 miesiąca).

W Tabeli 58 przedstawiono wyniki oceny skuteczności u pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej, a na Rycinach 64 i 65 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS.

**Tabela 58: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-B96 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

| Punkt końcowy | Pembrolizumab 400 mg co 6 tygodni z paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu n=234 | Placebo z paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu n=232 |
|---|---|---|
| **PFS**[*] | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 162 (69%) | 180 (78%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 8,3 (7,0; 9,4) | 7,2 (6,2; 8,1) |
| Współczynnik ryzyka[†] (95% CI) | 0,72 (0,58; 0,89) | |
| Wartość p[‡] | 0,0014 | |
| **OS**[§] | | |
| Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie | 157 (67%) | 175 (75%) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) | 18,2 (15,3; 21,0) | 14,0 (12,5; 16,1) |
| Współczynnik ryzyka[†] (95% CI) | 0,76 (0,61; 0,94) | |
| Wartość p[¶] | 0,0053 | |

[*] Na podstawie pierwszej, zaplanowanej analizy etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 12,0 miesięcy (zakres: od 0,5 do 27,0 miesięcy)

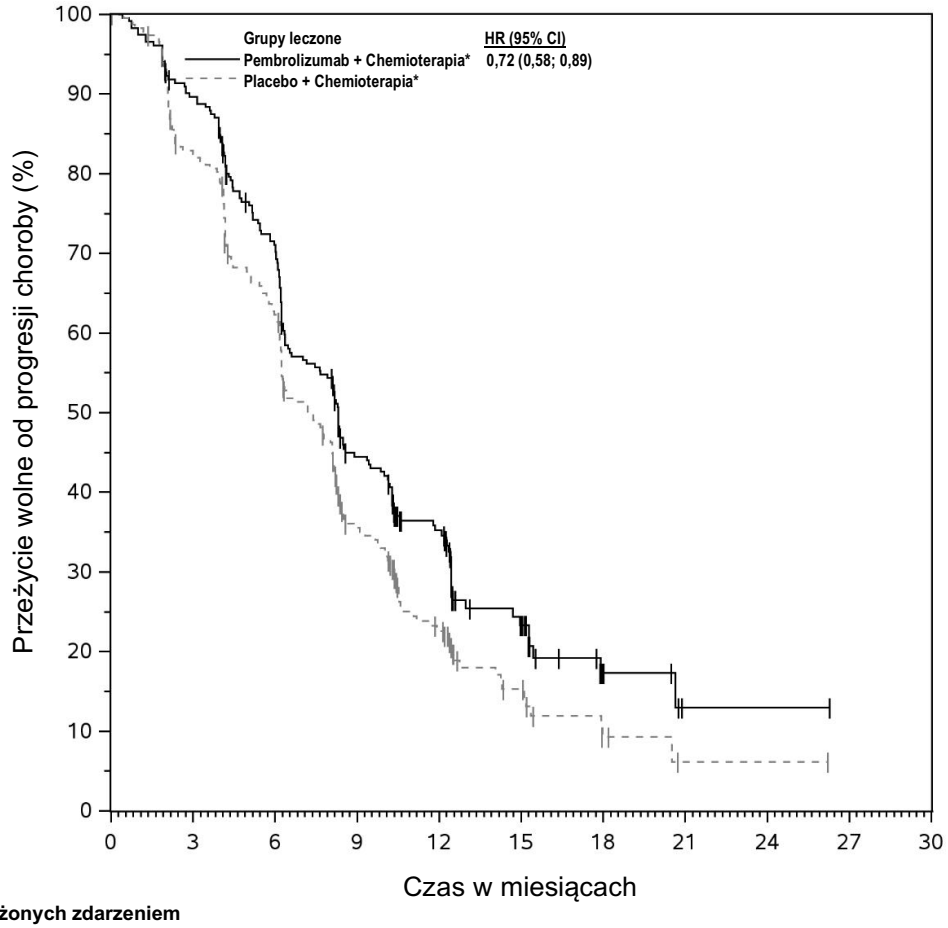
[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa

[‡] Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log rank) (w porównaniu do wartości granicznej alfa wynoszącej 0,0116)

[§] Na podstawie drugiej, zaplanowanej analizy etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 15,8 miesiąca (zakres: od 0,5 do 38,0 miesięcy)

[¶] Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log rank) (w porównaniu do wartości granicznej alfa wynoszącej 0,0083)

**Rycina 64: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-B96 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**

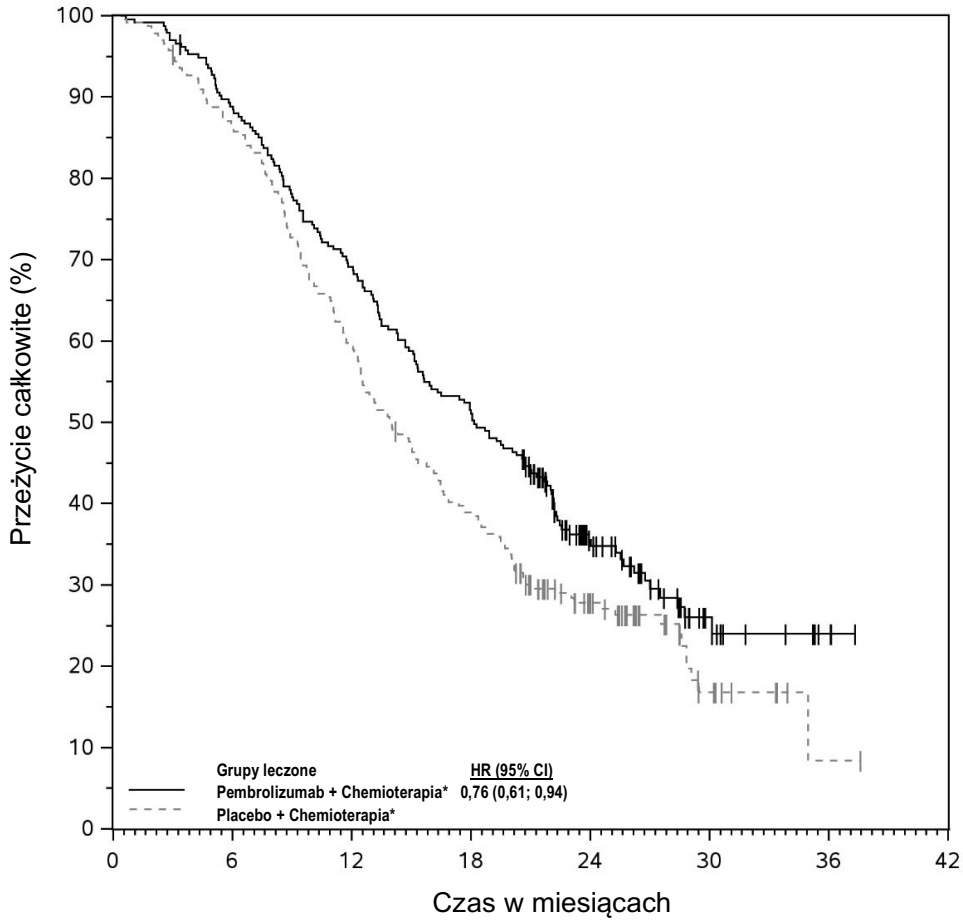



**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia* | 234 | 206 | 158 | 92 | 56 | 21 | 6 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo + Chemioterapia* | 232 | 186 | 138 | 69 | 36 | 16 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 |

*Chemioterapia (paklitaksel) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu

**Rycina 65: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-B96 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)**




**Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + Chemioterapia* | 234 | 207 | 161 | 120 | 49 | 13 | 3 | 0 |
| Placebo + Chemioterapia* | 232 | 200 | 137 | 89 | 41 | 10 | 1 | 0 |

*Chemioterapia (paklitaksel) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w porównaniu do młodszych pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Na podstawie ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, w przypadku podawania w skojarzeniu z chemioterapią, pembrolizumab był gorzej tolerowany u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w porównaniu do młodszych pacjentów. Dane dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zamieszczone w odpowiednich punktach dotyczących poszczególnych wskazań do stosowania.

Dzieci i młodzież

*Postać podskórna*

Skuteczność pembrolizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań w leczeniu czerniaka i cHL u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała powyżej 40 kg, ekstrapolowano na podstawie badań podawanego dożylnie pembrolizumabu u osób dorosłych. Ponadto, modelowanie farmakokinetyczne i analiza symulacji wykazały podobną ekspozycję na pembrolizumab u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała powyżej 40 kg, w porównaniu z osobami dorosłymi, co sugeruje podobną skuteczność jak u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.2).

*Postać dożylna*
W badaniu KEYNOTE-051 161 dzieciom i młodzieży (62 dzieciom w wieku od 9 miesięcy do 12 lat i 99 nastolatkom w wieku od 12 do 17 lat) z zaawansowanym czerniakiem lub zaawansowanym, nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1, lub z chłoniakiem podawano dożylnie pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Mediana dawek podawanych wszystkim pacjentom wynosiła 4 (zakres: od 1 do 35 dawek), a 138 pacjentów (85,7%) otrzymało pembrolizumab w co najmniej 2 dawkach. Rekrutowano uczestników z 28 rodzajami guzów według rozpoznania początkowego. Do najczęściej występujących rodzajów guzów w zależności od typu histologicznego należały chłoniak Hodgkina (13,7%), glejak wielopostaciowy (9,3%), nerwiak niedojrzały (6,2%), kostniakomięsak (6,2%) i czerniak (5,6%). Do badania włączono 161 pacjentów, w tym 137 z guzami litymi, 22 – z chłoniakiem Hodgkina, i 2 – z innymi chłoniakami. U pacjentów z guzami litymi lub innymi chłoniakami ORR wynosił 5,8%, u żadnego pacjenta nie odnotowano odpowiedzi całkowitej, a u 8 (5,8%) stwierdzono odpowiedź częściową. U pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (n=22), w wieku od 11 do 17 lat, do wyjściowych cech charakterystycznych należały mediana wieku 15 lat; 64% osób płci męskiej; 68% osób rasy białej; 77% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali Lansky'ego/Karnofsky'ego wynoszącym 90-100 i 23% osób z wynikiem wynoszącym 70-80. Zastosowano dwie lub więcej linie leczenia u 86% pacjentów, a u 64% stwierdzono III lub wyższy stopień zaawansowania choroby. U tych dzieci i młodzieży z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, ORR oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 roku wyniósł 54,5%, u 1 pacjenta (4,5%) stwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 11 pacjentów (50,0%) odpowiedź częściową; natomiast ORR oceniany według kryteriów klasyfikacji z Lugano z 2014 roku wyniósł 63,6%, u 4 pacjentów (18,2%) stwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 10 pacjentów (45,5%) odpowiedź częściową. Dane z badań klinicznych z udziałem nastoletnich pacjentów z czerniakiem są bardzo ograniczone i w celu ustalenia skuteczności zastosowano ekstrapolację danych dotyczących osób dorosłych. Wśród 5 nastoletnich uczestników z zaawansowanym czerniakiem leczonych w badaniu KEYNOTE-051 u żadnego z pacjentów nie stwierdzono całkowitej lub częściowej odpowiedzi, a 1 pacjent miał stabilną chorobę.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań pembrolizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu chłoniaka Hodgkina (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano u pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab podawany podskórnie (w dawce 395 mg co 3 tygodnie lub 790 mg co 6 tygodni) lub dożylnie (400 mg co 6 tygodni) w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce pembrolizumabu między wskazaniami ani pomiędzy drogami podania.

Stężenie pembrolizumabu w stanie stacjonarnym osiągnięto przed upływem 16 tygodni. Współczynnik kumulacji ogólnoustrojowej wzrósł 1,6-krotnie po podaniu podskórnym pembrolizumabu w dawce 790 mg co 6 tygodni i 2,5-krotnie po podaniu podskórnym pembrolizumabu w dawce 395 mg co 3 tygodnie.

Ekspozycja na pembrolizumab oceniana na podstawie modelu po podaniu podskórnym co 6 tygodni była nie gorsza niż po podaniu dożylnym co 6 tygodni, ze współczynnikiem średnich geometrycznym (ang. GMR, geometric mean ratio) wynoszącym 1,14 (96% CI: 1,06; 1,22) dla $AUC_{0\text{-}6tyg}$ w 1. cyklu oraz 1,67 (94% CI: 1,52; 1,84) dla $C_{trough}$ w cyklu 3. (tj. stan stacjonarny).

W stanie stacjonarnym po podaniu podskórnym średnia geometryczna modelowo oszacowanego $AUC_{0\text{-}6tyg}$ dla pembrolizumabu wynosiła 2798 µg•dzień/ml przy dawkowaniu co 6 tygodni, a $AUC_{0\text{-}3tyg}$ wynosiła 1343 µg•dzień/ml przy dawkowaniu co 3 tygodnie. Stężenie $C_{trough}$ pembrolizumabu wynosiło 39,2 µg/ml przy dawkowaniu co 6 tygodni i 49,0 µg/ml przy dawkowaniu co 3 tygodnie.

Wchłanianie
Po podaniu podskórnym pembrolizumabu średnia biodostępność (CV %) wynosi około 60% (14%). Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy ($T_{max}$) pembrolizumabu wynosi około 4 dni (zakres: od 1 do 35 dni). W stanie stacjonarnym średnie $C_{max}$ pembrolizumabu wynosi 99,0 µg/ml dla pembrolizumabu podawanego podskórnie w dawce 790 mg co 6 tygodni i 76,5 µg/ml dla pembrolizumabu podawanego podskórnie w dawce 395 mg co 3 tygodnie.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji pembrolizumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka (~6,0 l; CV: 20%), co potwierdza występowanie ograniczonej pozanaczyniowej dystrybucji leku. Zgodnie z oczekiwaniami, jako przeciwciało pembrolizumab nie wiąże się z białkami osocza w sposób swoisty.

Metabolizm
Pembrolizumab ulega katabolizmowi w sposób niespecyficzny; metabolizm leku nie przyczynia się do jego eliminacji.

Eliminacja
Wartość klirensu ustrojowego (CL) pembrolizumabu jest o około 23% mniejsza (średnia geometryczna, 195 ml na dobę [CV%: 40%]) po osiągnięciu maksymalnej zmiany w stanie stacjonarnym w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu pierwszej dawki (252 ml na dobę [CV%: 37%]); to zmniejszenie wartości CL z upływem czasu nie jest uważane za znaczące klinicznie. Średnia geometryczna (CV%) okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 22 dni (32%) w stanie stacjonarnym.

Liniowość lub nieliniowość
Ekspozycja na pembrolizumab podawany dożylnie, oceniana na podstawie stężeń maksymalnych ($C_{max}$) lub pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. AUC, Area Under the Curve) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie skutecznych dawek leku. Stężenie pembrolizumabu w stanie stacjonarnym osiągano przed upływem 16 tygodni w przypadku podawania w dawkach wielokrotnych co 3 tygodnie, a kumulacja ogólnoustrojowa wzrosła 2,1-krotnie. Mediana wartości stężenia minimalnego ($C_{trough}$) w stanie stacjonarnym dla pembrolizumabu podawanego dożylnie wynosiła około 22 µg/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 29 µg/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie. Mediana pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w okresie 3 tygodni ($AUC_{0\text{-}3tyg.}$) dla pembrolizumabu podawanego dożylnie wynosiła 794 µg•dobę/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 1053 µg•dobę/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie.

Po podaniu dożylnym pembrolizumabu w dawce wynoszącej 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina mediana wartości $C_{trough}$ w stanie stacjonarnym była do 40% wyższa niż u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów leczonych tą samą dawką; jednak zakres minimalnych wartości stężeń w przedziale dawkowania jest podobny. Nie stwierdzono zauważalnych różnic mediany $C_{max}$ w przypadku klasycznego chłoniaka Hodgkina i w nowotworach innego rodzaju. Na podstawie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina i nowotworów innego rodzaju wykazano, że dla pembrolizumabu podawanego dożylnie różnice te nie są znaczące klinicznie.

Szczególne grupy pacjentów
Wpływ różnych współzmiennych na farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej. Następujące czynniki nie miały klinicznie istotnego wpływu na wchłanianie pembrolizumabu po podaniu podskórnym produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań: wiek, płeć, masa ciała (zakres: od 37 do 144 kg), rodzaj nowotworu, rasa oraz miejsce wstrzyknięcia (udo lub brzuch). Przewiduje się, że ekspozycja na pembrolizumab po podaniu podskórnym w dawkach 395 mg co 3 tygodnie lub 790 mg co 6 tygodni u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała powyżej 40 kg, będzie średnio o 30% większa niż u dorosłych pacjentów otrzymujących tę samą dawkę, jednak różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.
Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej pembrolizumabu podawanego dożylnie, dla następujących czynników nie wykazano występowania istotnego klinicznie wpływu na klirens pembrolizumabu: wiek (zakres: od 15 do 94 lat), płeć, rasa, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności wątroby oraz masa guza. Związek między masą ciała a klirensem stanowi argument za zastosowaniem stałej dawki.

Zaburzenia czynności nerek
Wpływ zaburzenia czynności nerek na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Porównanie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z pacjentami z ich prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Wpływ zaburzenia czynności wątroby na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby [zgodnie z kryteriami oceny zaburzeń czynności wątroby amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. NCI, National Cancer Institute)] w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Porównanie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z pacjentami z jej prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Postać dożylna
Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu oceniano w trwających 1 miesiąc lub 6 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u makaków jawajskich, którym dożylnie podawano dawki wynoszące 6, 40 lub 200 mg/kg mc. raz na tydzień w badaniu trwającym 1 miesiąc oraz raz na dwa tygodnie w badaniu trwającym 6 miesięcy z następującym 4-miesięcznym okresem bez leczenia. Nie obserwowano objawów o znaczeniu toksykologicznym, a poziom bez obserwowanych działań niepożądanych (ang. NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) w obydwu badaniach wynosił $\geq$ 200 mg/kg mc., co odpowiada narażeniu 19-krotnie i 94-krotnie przewyższającemu narażenie u ludzi w przypadku stosowania dawek wynoszących odpowiednio 10 mg/kg mc. i 2 mg/kg mc. Między NOAEL a dawką stosowaną u ludzi wynoszącą 200 mg istnieje 74-krotna różnica poziomu narażenia.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pembrolizumabu na rozrodczość u zwierząt. Uważa się, że szlak PD-1/PD-L1 jest zaangażowany w utrzymywanie tolerancji wobec płodu w czasie trwania ciąży. Wykazano, że zablokowanie szlaku sygnałowego PD-L1 w mysim modelu ciąży prowadzi do zaburzenia mechanizmów tolerancji płodu i zwiększenia częstości poronień.

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu pembrolizumabu na płodność u zwierząt.
W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp trwających 1 miesiąc i 6 miesięcy nie

obserwowano zauważalnego wpływu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze, jednak wiele zwierząt w tych badaniach nie było dojrzałych płciowo.

Postać podskórna
Nie stwierdzono zagrożeń istotnych dla ludzi związanych z samą rekombinowaną berahialuronidazą alfa w badaniach na szczurach, królikach i makakach jawajskich po wielokrotnych podskórnych podaniach. Wielokrotne podskórne podania pembrolizumabu (50 mg/kg mc.) z rekombinowaną berahialuronidazą alfa (574 U/kg mc.) były dobrze tolerowane w badaniu tolerancji miejscowej u makaków jawajskich.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana berahialuronidaza alfa
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
L-metionina
Sacharoza
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### 6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
3 lata

Przygotowana strzykawka
Po przeniesieniu z fiolki do strzykawki, trwałość pod względem chemicznym i fizycznym produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań wykazano do 30 dni w temperaturze od 2 °C do 8 °C (chronionego przed światłem) oraz do 24 godzin w temperaturze pokojowej (w zwykłym oświetleniu).
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć natychmiast po przeniesieniu z fiolki do strzykawki. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 8 godzin w temperaturze pokojowej lub 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C, chyba że przygotowanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Okres 24 godzin może obejmować do 8 godzin w temperaturze pokojowej (25 °C lub poniżej). Wyrzucić, jeśli czas przechowywania przekroczy te limity. Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed podaniem napełniona strzykawka musi być pozostawiona do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej przez co najmniej 30 minut. Napełnionej strzykawki nie wolno zamrażać.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu strzykawki, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

KEYTRUDA 395 mg roztwór do wstrzykiwań
Roztwór 2,4 ml znajduje się w szklanej fiolce ze szkła typu I, z szarym chlorobutylowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i zamknięciem typu flip-off w kolorze żółtym, zawierającej 395 mg pembrolizumabu.

KEYTRUDA 790 mg roztwór do wstrzykiwań
Roztwór 4,8 ml znajduje się w szklanej fiolce ze szkła typu I, z szarym chlorobutylowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i zamknięciem typu flip-off w kolorze jasnozielonym, zawierającej 790 mg pembrolizumabu.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowywanie i podawanie
Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań powinien być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny.
Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań jest gotowy do użycia. Nie rozcieńczać produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań.

Nie wstrząsać fiolki.

Przygotowanie strzykawki
- Ogrzać fiolkę produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań do temperatury pokojowej przez co najmniej 30 minut.
- Nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25 °C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny przed przygotowaniem do podania.
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do bladożółtego roztworem. Jeśli fiolka zawiera widoczne cząstki, należy ją wyrzucić.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań wykazuje zgodność z materiałami strzykawek wykonanych z polipropylenu i poliwęglanu oraz z igłami transferowymi i igłami do wstrzykiwań wykonanymi ze stali nierdzewnej.
- Pobrać wymaganą objętość czyli 2,4 ml (395 mg) lub 4,8 ml (790 mg), używając sterylnej strzykawki i igły transferowej (zalecane 18-21G), zgodnie z zalecaną dawką. Aby uniknąć zatkania igły, należy bezpośrednio przed wstrzyknięciem podskórnym wymienić igłę na igłę do wstrzykiwań podskórnych 25-30G, 13 mm.

Przechowywanie przygotowanej strzykawki
- Produkt nie zawiera substancji konserwujących i należy go zużyć natychmiast po pobraniu z fiolki. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany, strzykawkę zawierającą produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań należy przechowywać z założoną igłą transferową i nasadką (patrz czas przechowywania przygotowanej strzykawki w punkcie 6.3).

- Jeśli strzykawka z produktem leczniczym zostanie schłodzona w lodówce, przed użyciem musi być pozostawiona przez co najmniej 30 minut do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.
- Napełnionej strzykawki nie wolno zamrażać.

Podawanie
- Wstrzyknąć produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań w tkankę podskórną uda lub brzucha, unikając obszaru znajdującego się w odległości 5 cm od pępka. Nie wstrzykiwać pod skórę uszkodzoną, obolałą, posiniaczoną, z bliznami, łuszczącą się lub z czerwonymi plamami.
  - Wstrzyknąć jedną dawkę 2,4 ml produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań (395 mg) podskórnie co 3 tygodnie przez 1 minutę.
  - Wstrzyknąć jedną dawkę 4,8 ml produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań (790 mg) podskórnie co 6 tygodni przez 2 minuty.
- Zmieniać miejsca wstrzyknięcia dla kolejnych wstrzyknięć.
- Podczas leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w tym samym miejscu, co produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiolce należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1024/004
EU/1/15/1024/005

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

# ANEKS II

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland 21703
Stany Zjednoczone

Boehringer Ingelheim (BIB)
Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Niemcy

MSD Biotech B.V.
Vollenhovermeer 2
5347 JV Oss
Holandia

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)
6701 Kaiser Drive
Fremont, California 94555
Stany Zjednoczone

MSD International GmbH (DUB)
Drynam Road
Swords, Dublin K67 P263
Irlandia

Samsung Biologics Co., Ltd (SBL)
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, Korea Południowa 21987

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem na rynek produktu leczniczego KEYTRUDA w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i wszelkie pozostałe aspekty programu, z właściwymi władzami krajowymi.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości pacjentów i (lub) ich opiekunów na temat objawów przedmiotowych oraz podmiotowych, istotnych dla wczesnego rozpoznania/identyfikacji działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. imARs, immune-mediated adverse reactions).

W każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy KEYTRUDA znajduje się w obrocie, podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić wszystkim osobom należącym do fachowego personelu medycznego oraz pacjentom/opiekunom, którzy prawdopodobnie będą przepisywać i stosować produkt leczniczy KEYTRUDA, dostęp do materiałów edukacyjnych dla pacjenta.

**Materiały edukacyjne dla pacjenta** powinny zawierać:
- Kartę dla pacjenta

Karta dla pacjenta zawiera następujące kluczowe elementy:
- Opis głównych objawów przedmiotowych lub podmiotowych imARs z zaznaczeniem konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego, jeśli objawy wystąpią
- Wskazanie istotności braku prób samodzielnego leczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z fachowym personelem medycznym
- Zwrócenie uwagi na konieczność noszenia karty dla pacjenta przez cały czas, w celu udostępniania jej w czasie każdej wizyty u fachowego personelu medycznego innego niż lekarz, który przepisał lek (np. fachowy personel medyczny pogotowia ratunkowego).

Karta przypomina pacjentowi o głównych objawach, które należy natychmiast zgłaszać lekarzowi/pielęgniarce. Zawiera także miejsce do wpisania danych lekarza prowadzącego i ostrzeżenie dla innych lekarzy, że pacjent jest leczony produktem leczniczym KEYTRUDA.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

| Opis | Termin |
|---|---|
| 1. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowy raport z badania P204: Randomizowane badanie kliniczne fazy III, prowadzone metodą otwartej próby w celu porównania wyników stosowania pembrolizumabu i brentuksymabu z wedotyną u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina – końcowy raport z badania | 4 kwartał 2026 |
| 2. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowy raport z danymi RFS/DMFS i OS z badania KN054: Badanie kliniczne fazy III dotyczące stosowania pembrolizumabu (MK-3475) u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania III o wysokim ryzyku - końcowy raport z badania | 4 kwartał 2027 |
| 3. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności leczenia pembrolizumabem jako leczenia adjuwantowego osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB lub IIC, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić określone według protokołu wyniki OS z analizy etapowej z badania KN716: Badanie kliniczne fazy III dotyczące stosowania pembrolizumabu (MK–3475) u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania II o wysokim ryzyku – raport z badania klinicznego | 4 kwartał 2028 |
| 4. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności produktu leczniczego Keytruda w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki końcowej analizy OS z badania KEYNOTE-091. Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić zaktualizowane dane dotyczące leczenia po progresji, a w szczególności wychwytu i aktywności anty-PD(L)1 u pacjentów leczonych wcześniej adjuwantowo pembrolizumabem - końcowy raport z badania | 3 kwartał 2026 |

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

# A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1 FIOLKĘ**
**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 2 FIOLKI**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pembrolizumab
100 mg/4 ml

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 4 ml zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka
2 fiolki

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Rozcieńczony roztwór może być przechowywany do 7 dni w lodówce (2 °C – 8 °C).

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1024/002 (1 fiolka)
EU/1/15/1024/003 (2 fiolki)

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pembrolizumab
100 mg/4 ml
iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1 FIOLKĘ**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEYTRUDA 395 mg roztwór do wstrzykiwań
pembrolizumab
395 mg/2,4 ml

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 2,4 ml zawiera 395 mg pembrolizumabu. Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 165 mg pembrolizumabu.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Rekombinowana berahialuronidaza alfa, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, sacharoza, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do stosowania podskórnego.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1024/004 (1 fiolka)

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

KEYTRUDA 395 mg płyn do wstrzykiwań
pembrolizumab
395 mg/2,4 ml
Podanie podskórne
sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1 FIOLKĘ**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEYTRUDA 790 mg roztwór do wstrzykiwań
pembrolizumab
790 mg/4,8 ml

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 4,8 ml zawiera 790 mg pembrolizumabu. Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 165 mg pembrolizumabu.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Rekombinowana berahialuronidaza alfa, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, sacharoza, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do stosowania podskórnego.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1024/005 (1 fiolka)

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KEYTRUDA 790 mg płyn do wstrzykiwań
pembrolizumab
790 mg/4,8 ml
Podanie podskórne
sc.

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

## 6. INNE

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji**
pembrolizumab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby w trakcie leczenia zachować kartę.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**


1. Co to jest lek KEYTRUDA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KEYTRUDA
3. Jak przyjmować lek KEYTRUDA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KEYTRUDA
6. Zawartość opakowania i inne informacje


## 1. Co to jest lek KEYTRUDA i w jakim celu się go stosuje

KEYTRUDA zawiera substancję czynną pembrolizumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym. KEYTRUDA działa pomagając układowi immunologicznemu pacjenta w walce z rakiem.

Lek KEYTRUDA stosowany jest u osób dorosłych w leczeniu:
- pewnego rodzaju nowotworu skóry nazywanego czerniakiem
- pewnego rodzaju nowotworu płuc nazywanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (MPM), który atakuje błonę otaczającą płuca i wyścielającą ścianę klatki piersiowej
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego klasycznym chłoniakiem Hodgkina
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem pęcherza moczowego (rak urotelialny)
- pewnego rodzaju nowotworu głowy i szyi nazywanego płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi
- pewnego rodzaju raka nerek nazywanego rakiem nerkowokomórkowym
- pewnego rodzaju nowotworu okrężnicy lub odbytnicy (nazywanego rakiem jelita grubego), macicy (nazywanego rakiem endometrium), żołądka (nazywanego rakiem żołądka), jelita cienkiego (nazywanego rakiem jelita cienkiego) albo dróg żółciowych lub pęcherzyka żółciowego (nazywanego rakiem dróg żółciowych), w przypadku, którego ustalono obecność niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem przełyku
- pewnego rodzaju nowotworu piersi nazywanego potrójnie ujemnym rakiem piersi
- pewnego rodzaju nowotworu macicy nazywanego rakiem endometrium
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem szyjki macicy
- pewnego rodzaju nowotworu żołądka nazywanego gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego
- pewnego rodzaju nowotworu dróg żółciowych lub pęcherzyka żółciowego nazywanego rakiem dróg żółciowych
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem jajnika

Lek KEYTRUDA stosowany jest u dzieci i młodzieży:
- w wieku 12 lat i starszych w leczeniu pewnego rodzaju nowotworu skóry nazywanego czerniakiem.

- w wieku 3 lat i starszych w leczeniu pewnego rodzaju nowotworu nazywanego klasycznym chłoniakiem Hodgkina.

Lek KEYTRUDA stosuje się u osób, u których doszło do przerzutów nowotworu lub u których nowotwór nie może być usunięty chirurgicznie.

Lek KEYTRUDA stosuje się u osób po operacji usunięcia czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca lub raka nerkowokomórkowego, aby zapobiec ponownemu wystąpieniu raka (leczenie adjuwantowe).

Lek KEYTRUDA stosuje się u osób przed operacją (leczenie neoadjuwantowe) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc, raka urotelialnego, potrójnie ujemnego raka piersi, lub płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, a następnie kontynuuje przyjmowanie leku KEYTRUDA po operacji (leczenie adjuwantowe), aby zapobiec ponownemu wystąpieniu raka.

Lek KEYTRUDA może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi z radioterapią lub bez radioterapii. Ważne jest zapoznanie się również z treścią ulotek tych innych leków. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KEYTRUDA

**Kiedy nie stosować leku KEYTRUDA:**
- jeśli pacjent ma uczulenie na pembrolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KEYTRUDA należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KEYTRUDA należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta:
- występuje choroba autoimmunologiczna (stan, w którym atakowane są własne komórki organizmu)
- występuje zapalenie płuc lub śródmiąższowe nacieki zapalne w płucach
- pacjent przyjmował wcześniej ipilimumab, inny lek stosowany w leczeniu czerniaka i u pacjenta wystąpiły poważne działania niepożądane związane z tym lekiem
- wystąpiła reakcja alergiczna na inne leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych
- występuje lub występowało przewlekłe wirusowe zakażenie wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV)
- występuje zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS)
- występuje uszkodzenie wątroby
- występuje uszkodzenie nerek
- pacjent miał przeszczepiony narząd lity lub szpik kostny (komórki macierzyste) z wykorzystaniem komórek macierzystych pochodzących od dawcy (przeszczep allogeniczny)

KEYTRUDA wpływa na układ odpornościowy. Może powodować stany zapalne w niektórych częściach ciała. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe, jeśli pacjent choruje już na chorobę autoimmunologiczną (stan, w którym organizm niszczy własne komórki). Pacjent może również doświadczać częstszych zaostrzeń choroby autoimmunologicznej, które w większości przypadków są łagodne.

Podczas przyjmowania leku KEYTRUDA u pacjenta mogą wystąpić poważne działania niepożądane. Te działania niepożądane mogą czasami zagrażać życiu i mogą prowadzić do zgonu. Te działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia, a nawet po zakończeniu leczenia. Więcej niż jedno działanie niepożądane może wystąpić u pacjenta w tym samym czasie.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Lekarz prowadzący może zlecić pacjentowi stosowanie innych leków, aby zapobiec cięższym powikłaniom i zmniejszyć nasilenie występujących objawów. Lekarz prowadzący może wstrzymać podanie kolejnej dawki leku KEYTRUDA lub przerwać leczenie lekiem KEYTRUDA.

- zapalenie płuc, które może obejmować duszność, ból w klatce piersiowej lub kaszel
- zapalenie jelit, które może obejmować biegunkę lub zwiększoną liczbę wypróżnień, występowanie czarnych, smolistych, kleistych stolców lub stolców z domieszką krwi lub śluzu, silny ból lub tkliwość brzucha, nudności, wymioty
- zapalenie wątroby, które może obejmować nudności lub wymioty, zmniejszenie apetytu, ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białkówek oczu, ciemny mocz bądź większą niż zwykle skłonność do krwawień lub powstawania siniaków
- zapalenie nerek, które może obejmować zmiany ilości lub zabarwienia oddawanego moczu
- zapalenie gruczołów wydzielania wewnętrznego (zwłaszcza tarczycy, przysadki mózgowej i nadnerczy), które może obejmować przyspieszone bicie serca, zmniejszenie masy ciała, nadmierną potliwość, zwiększenie masy ciała, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcia, obniżenie barwy głosu, bóle mięśni, zawroty głowy lub omdlenia, uporczywe lub nietypowe bóle głowy
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa (obecność kwasów we krwi w przebiegu cukrzycy), objawy mogą obejmować większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, konieczność częstszego oddawania moczu lub zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia lub nudności, ból brzucha, przyspieszony i pogłębiony oddech, dezorientację, nietypową senność, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub inny zapach moczu lub potu
- zapalenie oczu, które może obejmować zaburzenia widzenia
- zapalenie mięśni, które może obejmować ból mięśni lub osłabienie mięśni
- zapalenie mięśnia sercowego, które może obejmować duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej (zapalenie mięśnia sercowego)
- zapalenie trzustki, które może obejmować ból brzucha, nudności i wymioty
- zapalenie skóry, które może obejmować wysypkę, swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze, i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła, lub narządów płciowych
- choroba immunologiczna, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne (sarkoidoza)
- zapalenie mózgu, które może obejmować stan dezorientacji, gorączkę, zaburzenia pamięci lub drgawki (zapalenie mózgu)
- ból, drętwienie, mrowienie lub uczucie osłabienia kończyn górnych lub dolnych; zaburzenia ze strony pęcherza moczowego lub jelit, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego)
- zapalenie i bliznowacenie dróg żółciowych, które może obejmować ból w górnej, prawej części żołądka, obrzęk wątroby lub śledziony, zmęczenie, swędzenie lub zażółcenie skóry lub białkówki oczu (stwardniające zapalenie dróg żółciowych)
- zapalenie żołądka
- zmniejszona czynność przytarczyc, która może obejmować skurcze lub kurcze mięśni, zmęczenie i osłabienie (niedoczynność przytarczyc)
- zapalenie błony otaczającej serce, które może obejmować ból w klatce piersiowej, duszność lub uczucie zmęczenia (zapalenie osierdzia)
- stan, w którym jednocześnie występują niektóre lub wszystkie z następujących objawów: ból mięśni lub osłabienie mięśni, zaburzenia widzenia, uczucie zmęczenia, duszność, ból w klatce piersiowej lub nieregularne bicie serca (zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej)
- reakcje związane z infuzją, które mogą obejmować duszność, świąd lub wysypkę, zawroty głowy lub gorączkę

**Powikłania, w tym choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, Graft-Versus-Host-Disease) u osób po przeszczepieniu szpiku kostnego (komórek macierzystych) z wykorzystaniem komórek macierzystych pochodzących od dawcy (przeszczep allogeniczny).**
Powikłania te mogą być ciężkie i mogą prowadzić do śmierci. Mogą one wystąpić, jeśli tego rodzaju przeszczep wykonano w przeszłości bądź też, jeśli zostanie on wykonany w przyszłości. Lekarz będzie monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów, które mogą obejmować wysypkę skórną, zapalenie wątroby, ból brzucha lub biegunkę.

**Dzieci i młodzież**
Nie podawać leku KEYTRUDA dzieciom w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem dzieci:
- z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w wieku 3 lat i starszych
- z czerniakiem w wieku 12 lat i starszych.

**KEYTRUDA a inne leki**
Należy powiedzieć lekarzowi
- Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które mogą osłabiać jego układ immunologiczny.
  - Należą do nich na przykład kortykosteroidy, takie jak prednizon.
  - Leki te mogą wpływać na działanie leku KEYTRUDA.
  - Jednakże, gdy pacjent jest już leczony lekiem KEYTRUDA, lekarz może zalecić stosowanie kortykosteroidów w celu zmniejszenia działań niepożądanych, które może powodować lek KEYTRUDA.
  - Kortykosteroidy można również podawać pacjentowi przed otrzymaniem leku KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią w celu zapobiegania i (lub) leczenia nudności, wymiotów i innych działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią.
- O wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

**Ciąża**
- Kobiety w ciąży nie mogą stosować leku KEYTRUDA, o ile lekarz prowadzący w sposób szczególny nie zaleci takiego leczenia.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poinformować o tym lekarza.
- Lek KEYTRUDA może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub doprowadzić do jego śmierci.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku KEYTRUDA oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

**Karmienie piersią**
- Kobiety karmiące piersią powinny poinformować o tym lekarza.
- Nie wolno karmić piersią podczas przyjmowania leku KEYTRUDA.
- Nie wiadomo, czy lek KEYTRUDA przenika do mleka ludzkiego.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**
Lek KEYTRUDA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub osłabienia są możliwymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas przyjmowania leku KEYTRUDA. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn po otrzymaniu leku KEYTRUDA, chyba że pacjent ma pewność, że czuje się dobrze.

**Lek KEYTRUDA zawiera polisorbat 80**
Ten lek zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdym ml koncentratu. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

## 3. Jak przyjmować lek KEYTRUDA

Pacjent otrzyma lek KEYTRUDA w szpitalu lub w przychodni pod opieką lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów.
- Zalecana dawka leku KEYTRUDA u osób dorosłych to
  - 200 mg co 3 tygodnie lub
  - 400 mg co 6 tygodni.
- Zalecana dawka leku KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem to 2 mg/kg mc. (maksymalnie 200 mg) co 3 tygodnie.
- Lekarz prowadzący będzie podawać lek KEYTRUDA we wlewie dożylnym (dożylnie) trwającym około 30 minut.
- Lekarz prowadzący może zmienić sposób podawania leczenia, z leku KEYTRUDA podawanego we wlewie dożylnym na lek KEYTRUDA podawany we wstrzyknięciu podskórnym.
- Lekarz zadecyduje, ile dawek leku należy podać pacjentowi.

**Jeśli pacjent nie zgłosi się na wizytę w celu przyjęcia leku KEYTRUDA**
- Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, aby uzgodnić datę kolejnej wizyty.
- Bardzo ważne jest, aby nie pominąć dawki tego leku.

**Przerwanie przyjmowania leku KEYTRUDA**
Przerwanie leczenia może spowodować ustąpienie efektów leczenia. Nie należy przerywać leczenia lekiem KEYTRUDA bez uzgodnienia tego z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych z leczeniem, należy zwrócić się do lekarza.

**Karta dla pacjenta**
Informacje te znajdują się również w otrzymanej od lekarza karcie dla pacjenta. Ważne jest, aby zachować tą kartę i pokazać ją swojemu partnerowi lub opiekunom.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas przyjmowania leku KEYTRUDA u pacjenta mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane. Patrz punkt 2.

**W związku ze stosowaniem leku KEYTRUDA w monoterapii zgłoszono następujące działania niepożądane:**

**Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)**
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych
- zmniejszenie aktywności gruczołu tarczycy
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy
- duszność; kaszel
- biegunka; ból brzucha; nudności; wymioty; zaparcia
- świąd; wysypka na skórze
- ból mięśni i kości; ból stawów
- uczucie zmęczenia; nietypowe zmęczenie lub osłabienie; obrzęki; gorączka

**Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)**
- zakażenia płuc

- zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień); zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów, limfocytów)
- reakcje związane z infuzją leku
- nadczynność gruczołu tarczycy; uderzenia gorąca
- zmniejszenie stężenia sodu, potasu lub wapnia we krwi
- problemy ze snem
- zawroty głowy; stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; brak energii; zaburzenia odczuwania smaku
- suchość oka
- zaburzenia rytmu serca
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc
- zapalenie jelit; suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- czerwone wypukłe wykwity skórne, czasami z występowaniem pęcherzy; zapalenie skóry; utrata barwnika w niektórych obszarach skóry; suchość skóry; świąd skóry; wypadanie włosów; trądzikopodobne zmiany skórne
- ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; bóle rąk lub nóg; ból stawów z obrzękiem
- objawy grypopodobne; dreszcze
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi; zwiększenie stężenia wapnia we krwi; nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek

**Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)**
- zmniejszenie liczby krwinek białych (leukocytów); odpowiedź zapalna skierowana przeciw płytkom krwi; zwiększenie liczby krwinek białych (eozynofilów)
- choroba immunologiczna, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne (sarkoidoza)
- zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu; zapalenie tarczycy
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa
- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i łatwiej się męczą; drgawki
- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek
- zapalenie mięśnia sercowego, które może objawiać się jako duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej (zapalenie mięśnia sercowego); zapalenie błony otaczającej serce, które może objawiać się jako ból w klatce piersiowej, duszność lub uczucie zmęczenia (zapalenie osierdzia); gromadzenie płynu wokół serca
- zapalenie trzustki; zapalenie żołądka; owrzodzenie rozwijające się w błonie wyścielającej żołądek lub górny odcinek jelita cienkiego
- powstawanie zgrubiałych, czasami łuszczących się narośli na skórze; małe guzki na skórze, grudki lub owrzodzenia skóry; zmiana koloru włosów
- stan zapalny pochewek ścięgnistych
- zapalenie nerek
- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię

**Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)**
- odpowiedź zapalna skierowana przeciw czerwonym krwinkom; stan zwany limfohistiocytozą hemofagocytarną, w którym układ immunologiczny wytwarza zbyt wiele komórek zwalczających zakażenia, czyli histiocytów i limfocytów, co może prowadzić do wystąpienia różnych objawów; uczucie osłabienia, uczucie zawrotu głowy, duszność lub bladość skóry (objawy zmniejszenia liczby czerwonych krwinek, prawdopodobnie z powodu anemii zwanej wybiórczą aplazją czerwonokrwinkową)
- zmniejszona czynność przytarczyc, która może objawiać się skurczami lub kurczami mięśni, zmęczeniem i osłabieniem

- przemijające zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillain-Barré); zapalenie mózgu, które może objawiać się stanem dezorientacji, gorączką, zaburzeniami pamięci lub drgawkami (zapalenie mózgu); ból, drętwienie, mrowienie lub uczucie osłabienia kończyn górnych lub dolnych; zaburzenia ze strony pęcherza moczowego lub jelit, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego); obrzęk nerwu wzrokowego, który może spowodować utratę widzenia w jednym oku lub w obu oczach, ból podczas ruchu gałek ocznych i (lub) utratę widzenia barw (zapalenie nerwu wzrokowego); zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg, mogące objawiać się sztywnością karku, bólem głowy, gorączką, nadwrażliwością oczu na światło, nudnościami lub wymiotami (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki); perforacja jelita cienkiego; celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- zapalenie dróg żółciowych
- swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze, i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła, lub narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozpływna naskórka); bolesne, czerwone guzki podskórne
- choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielające w organizmie płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena)
- zapalenie pęcherza moczowego, które może objawiać się jako częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu

**W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem leku KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią, radioterapią lub chemioterapią z radioterapią zgłoszono następujące działania niepożądane:**

**Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)**
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych; zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów); zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień)
- zmniejszenie aktywności gruczołu tarczycy
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi; zmniejszenie apetytu
- problemy ze snem
- stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; ból głowy
- duszność; kaszel
- biegunka; nudności; wymioty; ból brzucha; zaparcia
- wypadanie włosów; świąd; wysypka
- ból stawów; ból mięśni i kości
- uczucie zmęczenia; nietypowe zmęczenie lub osłabienie; gorączka; obrzęk
- zwiększenie poziomu enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi; zwiększenie poziomu enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi

**Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)**
- zakażenia płuc
- zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów) z gorączką; zmniejszenie liczby krwinek białych (leukocytów, limfocytów)
- reakcja związana z infuzją leku
- zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; nadczynność gruczołu tarczycy; zapalenie tarczycy
- zmniejszenie stężenia sodu lub wapnia we krwi
- zawroty głowy; zaburzenia odczuwania smaku
- suchość oka

- zaburzenia rytmu serca
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc
- zapalenie jelit; zapalenie żołądka; suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- czerwone wypukłe wykwity skórne, czasami z występowaniem pęcherzy; zapalenie skóry; trądzikopodobne zmiany skórne; suchość skóry, świąd skóry
- ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; ból rąk lub nóg; ból stawów z obrzękiem
- nagłe uszkodzenie nerek
- objawy grypopodobne; dreszcze
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie poziomu we krwi enzymu wątrobowego zwanego fosfatazą zasadową; nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek; zwiększenie stężenia wapnia we krwi

**Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)**
- odpowiedź zapalna skierowana przeciw czerwonym krwinkom; zwiększenie liczby krwinek białych (eozynofilów)
- zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa
- zapalenie mózgu, które może objawiać się stanem dezorientacji, gorączką, zaburzeniami pamięci lub drgawkami (zapalenie mózgu); brak energii
- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek
- zapalenie mięśnia sercowego, które może objawiać się jako duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej (zapalenie mięśnia sercowego); zapalenie błony otaczającej serce, które może objawiać się jako ból w klatce piersiowej, duszność lub uczucie zmęczenia (zapalenie osierdzia); gromadzenie płynu wokół serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- zapalenie trzustki; owrzodzenie rozwijające się w błonie wyścielającej żołądek lub górny odcinek jelita cienkiego
- powstawanie zgrubiałych, czasami łuszczących się narośli na skórze; obszary skóry z utratą barwnika; małe guzki na skórze, grudki lub owrzodzenia skóry
- stan zapalny pochewek ścięgnistych
- zapalenie nerek; zapalenie pęcherza moczowego, które może objawiać się jako częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu
- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię

**Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)**
- odpowiedź zapalna skierowana przeciw płytkom krwi
- choroba immunologiczna, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne (sarkoidoza)
- zmniejszona czynność przytarczyc, która może objawiać się skurczami lub kurczami mięśni, zmęczeniem i osłabieniem
- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i łatwiej się męczą; przemijające zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillain-Barré); ból, drętwienie, mrowienie lub uczucie osłabienia kończyn górnych lub dolnych; zaburzenia ze strony pęcherza moczowego lub jelit, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego); obrzęk nerwu wzrokowego, który może spowodować utratę widzenia w jednym oku lub w obu oczach, ból podczas ruchu gałek ocznych i (lub) utratę widzenia barw (zapalenie nerwu wzrokowego); drgawki; zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg, mogące objawiać się sztywnością karku, bólem głowy, gorączką, nadwrażliwością oczu na światło, nudnościami lub wymiotami (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)

- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki); perforacja jelita cienkiego; celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- zapalenie dróg żółciowych
- swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła, lub narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona); bolesne, czerwone guzki podskórne; zmiana koloru włosów
- choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielające w organizmie płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena)

**W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem leku KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem zgłoszono następujące działania niepożądane:**

**Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)**
- zakażenia dróg moczowych (zwiększona częstość oddawania moczu i ból przy oddawaniu moczu)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych
- zmniejszenie aktywności gruczołu tarczycy
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy; zaburzenia odczuwania smaku
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- duszność; kaszel
- biegunka; ból brzucha; nudności; wymioty; zaparcia
- wysypka; świąd
- ból stawów, ból mięśni i kości; ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; ból rąk lub nóg
- uczucie zmęczenia; nietypowe zmęczenie lub osłabienie; obrzęk; gorączka
- zwiększenie aktywności lipazy, enzymu rozkładającego tłuszcze; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi; nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek

**Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10)**
- zakażenie płuc
- zmniejszenie liczby krwinek białych (granulocytów obojętnochłonnych, limfocytów, leukocytów); zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień)
- reakcje związane z infuzją leku
- zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; nadczynność gruczołu tarczycy; zapalenie tarczycy
- zmniejszenie stężenia sodu, potasu lub wapnia we krwi
- problemy ze snem
- zawroty głowy; stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; brak energii
- suchość oczu
- zaburzenia rytmu serca
- zapalenie płuc
- zapalenie jelit; zapalenie trzustki; zapalenie żołądka; suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- czerwone wypukłe wykwity skórne, czasami z występowaniem pęcherzy; zapalenie skóry; suchość skóry; trądzikopodobne zmiany skórne; wypadanie włosów
- ból stawów z obrzękiem
- zapalenie nerek
- objawy grypopodobne; dreszcze

- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię; zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie aktywności we krwi enzymu wątrobowego nazywanego fosfatazą zasadową; zwiększenie stężenia wapnia we krwi

**Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)**
- zwiększenie liczby krwinek białych (eozynofilów)
- zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa
- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i łatwiej się męczą; zapalenie mózgu, które może objawiać się stanem dezorientacji, gorączką, zaburzeniami pamięci lub drgawkami (zapalenie mózgu)
- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek
- zapalenie mięśnia sercowego, które może objawiać się jako duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej (zapalenie mięśnia sercowego); gromadzenie płynu wokół serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- owrzodzenie rozwijające się w błonie wyścielającej żołądek lub górny odcinek jelita cienkiego
- suchość skóry, świąd skóry; powstawanie zgrubiałych, czasami łuszczących się narośli na skórze; utrata barwnika w niektórych obszarach skóry; małe guzki na skórze, grudki lub owrzodzenia skóry; zmiany koloru włosów
- stan zapalny pochewek ścięgnistych

**Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)**
- zmniejszona czynność przytarczyc, która może objawiać się skurczami lub kurczami mięśni, zmęczeniem i osłabieniem
- obrzęk nerwu wzrokowego, który może spowodować utratę widzenia w jednym oku lub w obu oczach, ból podczas ruchu gałek ocznych i (lub) utratę widzenia barw (zapalenie nerwu wzrokowego)
- perforacja jelita cienkiego
- swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze, i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła lub narządów płciowych (martwica toksyczno-rozpływna naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona)
- choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielania zewnętrznego w organizmie, takie jak gruczoły łzowe i ślinowe (zespół Sjögrena)
- zapalenie pęcherza moczowego, które może objawiać się jako częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu

**Inne działania niepożądane, które notowano z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki); celiakia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Wysypka występuje częściej w przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w przypadku podawania wyłącznie produktu leczniczego KEYTRUDA.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek KEYTRUDA

Nieotwarta fiolka
Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).**
**Nie zamrażać.**
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po przygotowaniu infuzji
Trwałość pod względem chemicznym i fizycznym wykazano do 42 dni w temperaturze 2 °C do 8 °C lub w temperaturze 23 °C do 27 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 7 dni w temperaturze 2 °C do 8 °C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli lek zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiolki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.

Nie przechowywać niezużytej pozostałości roztworu do ponownego zastosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek KEYTRUDA**
Substancją czynną leku jest pembrolizumab.

Jedna fiolka 4 ml zawiera 100 mg pembrolizumabu.
Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu.

Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

**Jak wygląda lek KEYTRUDA i co zawiera opakowanie**
Lek KEYTRUDA jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do bladożółtego roztworem o pH 5,2 – 5,8.
**Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną lub dwie szklane fiolki**.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

**Wytwórca**
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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@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

**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)
dpoccyprus@msd.com

**Nederland**
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.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

**Polska**
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.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

**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)
dpoccyprus@msd.com

**Latvija**
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Przygotowywanie i podawanie infuzji

- Nie wstrząsać fiolki.
- Ogrzać fiolkę do temperatury pokojowej (25 °C lub poniżej).
- Przed rozcieńczeniem fiolkę z płynem można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25 °C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny.
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Koncentrat jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do bladożółtego roztworem. Jeśli fiolka zawiera widoczne cząstki, należy ją wyrzucić.
- Pobrać wymaganą ilość koncentratu, maksymalnie 4 ml (100 mg) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Każda fiolka zawiera nadmiar 0,25 ml koncentratu (całkowita zawartość w fiolce to 4,25 ml), który zapewnia pobranie 4 ml koncentratu. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Trwałość pod względem chemicznym i fizycznym wykazano do 42 dni w temperaturze 2 °C do 8 °C lub w temperaturze 23 °C do 27 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 7 dni w temperaturze 2 °C do 8 °C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli lek zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiolki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. W rozcieńczonym roztworze można zobaczyć przezroczyste do białych białkopodobne cząstki. Roztwór do infuzji należy podawać dożylnie w ciągu 30 minut używając sterylnego, niepirogennego wbudowanego lub dodatkowego filtra o średnicy porów 0,2-5 μm o małej zdolności wiązania białek.
- Nie podawać innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiolce należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**KEYTRUDA 395 mg roztwór do wstrzykiwań**
**KEYTRUDA 790 mg roztwór do wstrzykiwań**
pembrolizumab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby w trakcie leczenia zachować kartę.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**


1. Co to jest lek KEYTRUDA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KEYTRUDA
3. Jak przyjmować lek KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KEYTRUDA
6. Zawartość opakowania i inne informacje


## 1. Co to jest lek KEYTRUDA i w jakim celu się go stosuje

KEYTRUDA zawiera substancję czynną pembrolizumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym. KEYTRUDA działa pomagając układowi immunologicznemu pacjenta w walce z rakiem.

Lek KEYTRUDA stosowany jest u osób dorosłych w leczeniu:
- pewnego rodzaju nowotworu skóry nazywanego czerniakiem
- pewnego rodzaju nowotworu płuc nazywanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (MPM), który atakuje błonę otaczającą płuca i wyścielającą ścianę klatki piersiowej
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego klasycznym chłoniakiem Hodgkina
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem pęcherza moczowego (rak urotelialny)
- pewnego rodzaju nowotworu głowy i szyi nazywanego płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi
- pewnego rodzaju raka nerek nazywanego rakiem nerkowokomórkowym
- pewnego rodzaju nowotworu okrężnicy lub odbytnicy (nazywanego rakiem jelita grubego), macicy (nazywanego rakiem endometrium), żołądka (nazywanego rakiem żołądka), jelita cienkiego (nazywanego rakiem jelita cienkiego) albo dróg żółciowych lub pęcherzyka żółciowego (nazywanego rakiem dróg żółciowych), w przypadku, którego ustalono obecność niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem przełyku
- pewnego rodzaju nowotworu piersi nazywanego potrójnie ujemnym rakiem piersi
- pewnego rodzaju nowotworu macicy nazywanego rakiem endometrium
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem szyjki macicy
- pewnego rodzaju nowotworu żołądka nazywanego gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego
- pewnego rodzaju nowotworu dróg żółciowych lub pęcherzyka żółciowego nazywanego rakiem dróg żółciowych
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem jajnika

Lek KEYTRUDA stosowany jest u młodzieży w wieku 12 lat lub starszej w leczeniu:
- pewnego rodzaju nowotworu skóry nazywanego czerniakiem

- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego klasycznym chłoniakiem Hodgkina

Lek KEYTRUDA stosuje się u osób, u których doszło do przerzutów nowotworu lub u których nowotwór nie może być usunięty chirurgicznie.

Lek KEYTRUDA stosuje się u osób po operacji usunięcia czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca lub raka nerkowokomórkowego, aby zapobiec ponownemu wystąpieniu raka (leczenie adjuwantowe).

Lek KEYTRUDA stosuje się u osób przed operacją (leczenie neoadjuwantowe) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc, raka urotelialnego, potrójnie ujemnego raka piersi, lub płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, a następnie kontynuuje przyjmowanie leku KEYTRUDA po operacji (leczenie adjuwantowe), aby zapobiec ponownemu wystąpieniu raka.

Lek KEYTRUDA może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi z radioterapią lub bez radioterapii. Ważne jest zapoznanie się również z treścią ulotek tych innych leków. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KEYTRUDA

**Kiedy nie stosować leku KEYTRUDA:**
- jeśli pacjent ma uczulenie na pembrolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KEYTRUDA należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KEYTRUDA należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta:
- występuje choroba autoimmunologiczna (stan, w którym atakowane są własne komórki organizmu)
- występuje zapalenie płuc lub śródmiąższowe nacieki zapalne w płucach
- pacjent przyjmował wcześniej ipilimumab, inny lek stosowany w leczeniu czerniaka i u pacjenta wystąpiły poważne działania niepożądane związane z tym lekiem
- wystąpiła reakcja alergiczna na inne leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych
- występuje lub występowało przewlekłe wirusowe zakażenie wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV)
- występuje zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS)
- występuje uszkodzenie wątroby
- występuje uszkodzenie nerek
- pacjent miał przeszczepiony narząd lity lub szpik kostny (komórki macierzyste) z wykorzystaniem komórek macierzystych pochodzących od dawcy (przeszczep allogeniczny)

KEYTRUDA wpływa na układ odpornościowy. Może powodować stany zapalne w niektórych częściach ciała. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe, jeśli pacjent choruje już na chorobę autoimmunologiczną (stan, w którym organizm niszczy własne komórki). Pacjent może również doświadczać częstszych zaostrzeń choroby autoimmunologicznej, które w większości przypadków są łagodne.

Podczas przyjmowania leku KEYTRUDA u pacjenta mogą wystąpić poważne działania niepożądane. Te działania niepożądane mogą czasami zagrażać życiu i mogą prowadzić do zgonu. Te działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia, a nawet po zakończeniu leczenia. Więcej niż jedno działanie niepożądane może wystąpić u pacjenta w tym samym czasie.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Lekarz prowadzący może zlecić pacjentowi stosowanie innych leków, aby zapobiec cięższym powikłaniom i zmniejszyć nasilenie występujących objawów. Lekarz prowadzący może wstrzymać podanie kolejnej dawki leku KEYTRUDA lub przerwać leczenie lekiem KEYTRUDA.

- zapalenie płuc, które może obejmować duszność, ból w klatce piersiowej lub kaszel
- zapalenie jelit, które może obejmować biegunkę lub zwiększoną liczbę wypróżnień, występowanie czarnych, smolistych, kleistych stolców lub stolców z domieszką krwi lub śluzu, silny ból lub tkliwość brzucha, nudności, wymioty
- zapalenie wątroby, które może obejmować nudności lub wymioty, zmniejszenie apetytu, ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białkówek oczu, ciemny mocz bądź większą niż zwykle skłonność do krwawień lub powstawania siniaków
- zapalenie nerek, które może obejmować zmiany ilości lub zabarwienia oddawanego moczu
- zapalenie gruczołów wydzielania wewnętrznego (zwłaszcza tarczycy, przysadki mózgowej i nadnerczy), które może obejmować przyspieszone bicie serca, zmniejszenie masy ciała, nadmierną potliwość, zwiększenie masy ciała, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcia, obniżenie barwy głosu, bóle mięśni, zawroty głowy lub omdlenia, uporczywe lub nietypowe bóle głowy
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa (obecność kwasów we krwi w przebiegu cukrzycy), objawy mogą obejmować większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, konieczność częstszego oddawania moczu lub zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia lub nudności, ból brzucha, przyspieszony i pogłębiony oddech, dezorientację, nietypową senność, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub inny zapach moczu lub potu
- zapalenie oczu, które może obejmować zaburzenia widzenia
- zapalenie mięśni, które może obejmować ból mięśni lub osłabienie mięśni
- zapalenie mięśnia sercowego, które może obejmować duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej (zapalenie mięśnia sercowego)
- zapalenie trzustki, które może obejmować ból brzucha, nudności i wymioty
- zapalenie skóry, które może obejmować wysypkę, swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze, i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła, lub narządów płciowych
- choroba immunologiczna, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne (sarkoidoza)
- zapalenie mózgu, które może obejmować stan dezorientacji, gorączkę, zaburzenia pamięci lub drgawki (zapalenie mózgu)
- ból, drętwienie, mrowienie lub uczucie osłabienia kończyn górnych lub dolnych; zaburzenia ze strony pęcherza moczowego lub jelit, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego)
- zapalenie i bliznowacenie dróg żółciowych, które może obejmować ból w górnej, prawej części żołądka, obrzęk wątroby lub śledziony, zmęczenie, swędzenie lub zażółcenie skóry lub białkówki oczu (stwardniające zapalenie dróg żółciowych)
- zapalenie żołądka
- zmniejszona czynność przytarczyc, która może obejmować skurcze lub kurcze mięśni, zmęczenie i osłabienie (niedoczynność przytarczyc)
- zapalenie błony otaczającej serce, które może obejmować ból w klatce piersiowej, duszność lub uczucie zmęczenia (zapalenie osierdzia)
- stan, w którym jednocześnie występują niektóre lub wszystkie z następujących objawów: ból mięśni lub osłabienie mięśni, zaburzenia widzenia, uczucie zmęczenia, duszność, ból w klatce piersiowej lub nieregularne bicie serca (zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej)
- reakcje związane z infuzją, które mogą obejmować duszność, świąd lub wysypkę, zawroty głowy lub gorączkę

**Powikłania, w tym choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi" (ang. GVHD, Graft-Versus-Host-Disease) u osób po przeszczepieniu szpiku kostnego (komórek macierzystych) z wykorzystaniem komórek macierzystych pochodzących od dawcy (przeszczep allogeniczny).**
Powikłania te mogą być ciężkie i mogą prowadzić do śmierci. Mogą one wystąpić, jeśli tego rodzaju

przeszczep wykonano w przeszłości bądź też, jeśli zostanie on wykonany w przyszłości. Lekarz będzie monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów, które mogą obejmować wysypkę skórną, zapalenie wątroby, ból brzucha lub biegunkę.

**Dzieci i młodzież**
Nie podawać leku KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań dzieciom w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała powyżej 40 kg, z klasycznym chłoniakiem Hodgkina lub czerniakiem.

**KEYTRUDA a inne leki**
Należy powiedzieć lekarzowi
- Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które mogą osłabiać jego układ immunologiczny.
  - Należą do nich na przykład kortykosteroidy, takie jak prednizon.
  - Leki te mogą wpływać na działanie leku KEYTRUDA.
  - Jednakże, gdy pacjent jest już leczony lekiem KEYTRUDA, lekarz może zalecić stosowanie kortykosteroidów w celu zmniejszenia działań niepożądanych, które może powodować lek KEYTRUDA.
  - Kortykosteroidy można również podawać pacjentowi przed otrzymaniem leku KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią w celu zapobiegania i (lub) leczenia nudności, wymiotów i innych działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią.
- O wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

**Ciąża**
- Kobiety w ciąży nie mogą stosować leku KEYTRUDA, o ile lekarz prowadzący w sposób szczególny nie zaleci takiego leczenia.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poinformować o tym lekarza.
- Lek KEYTRUDA może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub doprowadzić do jego śmierci.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku KEYTRUDA oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

**Karmienie piersią**
- Kobiety karmiące piersią powinny poinformować o tym lekarza.
- Nie wolno karmić piersią podczas przyjmowania leku KEYTRUDA.
- Nie wiadomo, czy lek KEYTRUDA przenika do mleka ludzkiego.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**
Lek KEYTRUDA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub osłabienia są możliwymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas przyjmowania leku KEYTRUDA. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn po otrzymaniu leku KEYTRUDA, chyba że pacjent ma pewność, że czuje się dobrze.

**Lek KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań zawiera polisorbat 80**
Ten lek zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdym ml roztworu. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

**Lek KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań zawiera sód**
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 3. Jak przyjmować lek KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań

Pacjent otrzyma lek KEYTRUDA pod opieką lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów.

- Zalecana dawka leku KEYTRUDA u osób dorosłych oraz u młodzieży z czerniakiem lub klasycznym chłoniakiem Hodgkina, w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała powyżej 40 kg to:
  - 395 mg co 3 tygodnie lub
  - 790 mg co 6 tygodni.
- Lekarz prowadzący poda lek KEYTRUDA we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie) w okolicę brzucha (jamy brzusznej) lub uda. Procedura trwa 1-2 minuty.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka wstrzyknie lek w miejsce, gdzie skóra nie jest uszkodzona, obolała, posiniaczona, z bliznami, łuszcząca się lub ma czerwone plamy, i za każdym razem wybierze nowe miejsce wstrzyknięcia.
- Lekarz prowadzący może zmienić sposób podawania leczenia, z leku KEYTRUDA podawanego we wstrzyknięciu pod skórę na lek KEYTRUDA podawany we wlewie dożylnym.
- Lekarz prowadzący zadecyduje, ile dawek leku należy podać pacjentowi.

**Jeśli pacjent nie zgłosi się na wizytę w celu przyjęcia leku KEYTRUDA**

- Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, aby uzgodnić datę kolejnej wizyty.
- Bardzo ważne jest, aby nie pominąć dawki tego leku.

**Przerwanie przyjmowania leku KEYTRUDA**

Przerwanie leczenia może spowodować ustąpienie efektów leczenia. Nie należy przerywać leczenia lekiem KEYTRUDA bez uzgodnienia tego z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych z leczeniem, należy zwrócić się do lekarza.

**Karta dla pacjenta**

Informacje te znajdują się również w otrzymanej od lekarza karcie dla pacjenta. Ważne jest, aby zachować tą kartę i pokazać ją swojemu partnerowi lub opiekunom.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas przyjmowania leku KEYTRUDA u pacjenta mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane. Patrz punkt 2.

Zgłaszano miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia po podaniu leku KEYTRUDA w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia jest określona jako często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10).

Działania niepożądane obserwowane podczas podawania leku KEYTRUDA w postaci wlewu dożylnego mogą również wystąpić podczas podawania leku KEYTRUDA w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

**W związku ze stosowaniem leku KEYTRUDA podawanego we wlewie dożylnym w monoterapii zgłoszono następujące działania niepożądane:**

**Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)**

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych
- zmniejszenie aktywności gruczołu tarczycy
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy

- duszność; kaszel
- biegunka; ból brzucha; nudności; wymioty; zaparcia
- świąd; wysypka na skórze
- ból mięśni i kości; ból stawów
- uczucie zmęczenia; nietypowe zmęczenie lub osłabienie; obrzęki; gorączka

**Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)**
- zakażenia płuc
- zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień); zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów, limfocytów)
- reakcje związane z podawaniem leku
- nadczynność gruczołu tarczycy; uderzenia gorąca
- zmniejszenie stężenia sodu, potasu lub wapnia we krwi
- problemy ze snem
- zawroty głowy; stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; brak energii; zaburzenia odczuwania smaku
- suchość oka
- zaburzenia rytmu serca
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc
- zapalenie jelit; suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- czerwone wypukłe wykwity skórne, czasami z występowaniem pęcherzy; zapalenie skóry; utrata barwnika w niektórych obszarach skóry; suchość skóry; świąd skóry; wypadanie włosów; trądzikopodobne zmiany skórne
- ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; bóle rąk lub nóg; ból stawów z obrzękiem
- objawy grypopodobne; dreszcze
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi; zwiększenie stężenia wapnia we krwi; nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek

**Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)**
- zmniejszenie liczby krwinek białych (leukocytów); odpowiedź zapalna skierowana przeciw płytkom krwi; zwiększenie liczby krwinek białych (eozynofilów)
- choroba immunologiczna, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne (sarkoidoza)
- zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu; zapalenie tarczycy
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa
- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i łatwiej się męczą; drgawki
- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek
- zapalenie mięśnia sercowego, które może objawiać się jako duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej (zapalenie mięśnia sercowego); zapalenie błony otaczającej serce, które może objawiać się jako ból w klatce piersiowej, duszność lub uczucie zmęczenia (zapalenie osierdzia); gromadzenie płynu wokół serca
- zapalenie trzustki; zapalenie żołądka; owrzodzenie rozwijające się w błonie wyścielającej żołądek lub górny odcinek jelita cienkiego
- powstawanie zgrubiałych, czasami łuszczących się narośli na skórze; małe guzki na skórze, grudki lub owrzodzenia skóry; zmiana koloru włosów
- stan zapalny pochewek ścięgnistych
- zapalenie nerek
- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię

**Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)**

- odpowiedź zapalna skierowana przeciw czerwonym krwinkom; stan zwany limfohistiocytozą hemofagocytarną, w którym układ immunologiczny wytwarza zbyt wiele komórek zwalczających zakażenia, czyli histiocytów i limfocytów, co może prowadzić do wystąpienia różnych objawów; uczucie osłabienia, uczucie zawrotu głowy, duszność lub bladość skóry (objawy zmniejszenia liczby czerwonych krwinek, prawdopodobnie z powodu anemii zwanej wybiórczą aplazją czerwonokrwinkową)
- zmniejszona czynność przytarczyc, która może objawiać się skurczami lub kurczami mięśni, zmęczeniem i osłabieniem
- przemijające zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillain-Barré); zapalenie mózgu, które może objawiać się stanem dezorientacji, gorączką, zaburzeniami pamięci lub drgawkami (zapalenie mózgu); ból, drętwienie, mrowienie lub uczucie osłabienia kończyn górnych lub dolnych; zaburzenia ze strony pęcherza moczowego lub jelit, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego); obrzęk nerwu wzrokowego, który może spowodować utratę widzenia w jednym oku lub w obu oczach, ból podczas ruchu gałek ocznych i (lub) utratę widzenia barw (zapalenie nerwu wzrokowego); zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg, mogące objawiać się sztywnością karku, bólem głowy, gorączką, nadwrażliwością oczu na światło, nudnościami lub wymiotami (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki); perforacja jelita cienkiego; celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- zapalenie dróg żółciowych
- swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze, i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła, lub narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozpływna naskórka); bolesne, czerwone guzki podskórne
- choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielające w organizmie płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena)
- zapalenie pęcherza moczowego, które może objawiać się jako częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu

**W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem leku KEYTRUDA podawanego we wlewie dożylnym w skojarzeniu z chemioterapią, radioterapią lub chemioterapią z radioterapią zgłoszono następujące działania niepożądane:**

**Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)**

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych; zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów); zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień)
- zmniejszenie aktywności gruczołu tarczycy
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi; zmniejszenie apetytu
- problemy ze snem
- stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; ból głowy
- duszność; kaszel
- biegunka; nudności; wymioty; ból brzucha; zaparcia
- wypadanie włosów; świąd; wysypka
- ból stawów; ból mięśni i kości
- uczucie zmęczenia; nietypowe zmęczenie lub osłabienie; gorączka; obrzęk
- zwiększenie poziomu enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi; zwiększenie poziomu enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi

**Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)**
- zakażenia płuc
- zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów) z gorączką; zmniejszenie liczby krwinek białych (leukocytów, limfocytów)
- reakcja związana z podaniem leku
- zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; nadczynność gruczołu tarczycy; zapalenie tarczycy
- zmniejszenie stężenia sodu lub wapnia we krwi
- zawroty głowy; zaburzenia odczuwania smaku
- suchość oka
- zaburzenia rytmu serca
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc
- zapalenie jelit; zapalenie żołądka; suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- czerwone wypukłe wykwity skórne, czasami z występowaniem pęcherzy; zapalenie skóry; trądzikopodobne zmiany skórne; suchość skóry, świąd skóry
- ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; ból rąk lub nóg; ból stawów z obrzękiem
- nagłe uszkodzenie nerek
- objawy grypopodobne; dreszcze
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie poziomu we krwi enzymu wątrobowego zwanego fosfatazą zasadową; nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek; zwiększenie stężenia wapnia we krwi

**Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)**
- odpowiedź zapalna skierowana przeciw czerwonym krwinkom; zwiększenie liczby krwinek białych (eozynofilów)
- zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa
- zapalenie mózgu, które może objawiać się stanem dezorientacji, gorączką, zaburzeniami pamięci lub drgawkami (zapalenie mózgu); brak energii
- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek
- zapalenie mięśnia sercowego, które może objawiać się jako duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej (zapalenie mięśnia sercowego); zapalenie błony otaczającej serce, które może objawiać się jako ból w klatce piersiowej, duszność lub uczucie zmęczenia (zapalenie osierdzia); gromadzenie płynu wokół serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- zapalenie trzustki; owrzodzenie rozwijające się w błonie wyścielającej żołądek lub górny odcinek jelita cienkiego
- powstawanie zgrubiałych, czasami łuszczących się narośli na skórze; obszary skóry z utratą barwnika; małe guzki na skórze, grudki lub owrzodzenia skóry
- stan zapalny pochewek ścięgnistych
- zapalenie nerek; zapalenie pęcherza moczowego, które może objawiać się jako częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu
- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię

**Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)**
- odpowiedź zapalna skierowana przeciw płytkom krwi
- choroba immunologiczna, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne (sarkoidoza)
- zmniejszona czynność przytarczyc, która może objawiać się skurczami lub kurczami mięśni, zmęczeniem i osłabieniem

- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i łatwiej się męczą; przemijające zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillain-Barré); ból, drętwienie, mrowienie lub uczucie osłabienia kończyn górnych lub dolnych; zaburzenia ze strony pęcherza moczowego lub jelit, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego); obrzęk nerwu wzrokowego, który może spowodować utratę widzenia w jednym oku lub w obu oczach, ból podczas ruchu gałek ocznych i (lub) utratę widzenia barw (zapalenie nerwu wzrokowego); drgawki; zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg, mogące objawiać się sztywnością karku, bólem głowy, gorączką, nadwrażliwością oczu na światło, nudnościami lub wymiotami (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki); perforacja jelita cienkiego; celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- zapalenie dróg żółciowych
- swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła, lub narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona); bolesne, czerwone guzki podskórne; zmiana koloru włosów
- choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielające w organizmie płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena)

**W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem leku KEYTRUDA podawanego we wlewie dożylnym w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem zgłoszono następujące działania niepożądane:**

**Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)**
- zakażenia dróg moczowych (zwiększona częstość oddawania moczu i ból przy oddawaniu moczu)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych
- zmniejszenie aktywności gruczołu tarczycy
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy; zaburzenia odczuwania smaku
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- duszność; kaszel
- biegunka; ból brzucha; nudności; wymioty; zaparcia
- wysypka; świąd
- ból stawów, ból mięśni i kości; ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; ból rąk lub nóg
- uczucie zmęczenia; nietypowe zmęczenie lub osłabienie; obrzęk; gorączka
- zwiększenie aktywności lipazy, enzymu rozkładającego tłuszcze; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi; nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek

**Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10)**
- zakażenie płuc
- zmniejszenie liczby krwinek białych (granulocytów obojętnochłonnych, limfocytów, leukocytów); zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień)
- reakcje związane z podaniem leku
- zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; nadczynność gruczołu tarczycy; zapalenie tarczycy
- zmniejszenie stężenia sodu, potasu lub wapnia we krwi
- problemy ze snem
- zawroty głowy; stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; brak energii
- suchość oczu

- zaburzenia rytmu serca
- zapalenie płuc
- zapalenie jelit; zapalenie trzustki; zapalenie żołądka; suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- czerwone wypukłe wykwity skórne, czasami z występowaniem pęcherzy; zapalenie skóry; suchość skóry; trądzikopodobne zmiany skórne; wypadanie włosów
- ból stawów z obrzękiem
- zapalenie nerek
- objawy grypopodobne; dreszcze
- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię; zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie aktywności we krwi enzymu wątrobowego nazywanego fosfatazą zasadową; zwiększenie stężenia wapnia we krwi

**Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)**
- zwiększenie liczby krwinek białych (eozynofilów)
- zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa
- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i łatwiej się męczą; zapalenie mózgu, które może objawiać się stanem dezorientacji, gorączką, zaburzeniami pamięci lub drgawkami (zapalenie mózgu)
- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek
- zapalenie mięśnia sercowego, które może objawiać się jako duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej (zapalenie mięśnia sercowego); gromadzenie płynu wokół serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- owrzodzenie rozwijające się w błonie wyścielającej żołądek lub górny odcinek jelita cienkiego
- suchość skóry, świąd skóry; powstawanie zgrubiałych, czasami łuszczących się narośli na skórze; utrata barwnika w niektórych obszarach skóry; małe guzki na skórze, grudki lub owrzodzenia skóry; zmiany koloru włosów
- stan zapalny pochewek ścięgnistych

**Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)**
- zmniejszona czynność przytarczyc, która może objawiać się skurczami lub kurczami mięśni, zmęczeniem i osłabieniem
- obrzęk nerwu wzrokowego, który może spowodować utratę widzenia w jednym oku lub w obu oczach, ból podczas ruchu gałek ocznych i (lub) utratę widzenia barw (zapalenie nerwu wzrokowego)
- perforacja jelita cienkiego
- swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze, i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła lub narządów płciowych (martwica toksyczno-rozpływna naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona)
- choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielania zewnętrznego w organizmie, takie jak gruczoły łzowe i ślinowe (zespół Sjögrena)
- zapalenie pęcherza moczowego, które może objawiać się jako częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu

**Inne działania niepożądane, które notowano z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki); celiakia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Wysypka występuje częściej w przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w przypadku podawania wyłącznie produktu leczniczego KEYTRUDA.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek KEYTRUDA

Nieotwarta fiolka
Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).**
**Nie zamrażać.**
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przygotowana strzykawka
Po przeniesieniu z fiolki do strzykawki, trwałość pod względem chemicznym i fizycznym produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań wykazano do 30 dni w temperaturze od 2 °C do 8 °C (chronionego przed światłem) oraz do 24 godzin w temperaturze pokojowej (w zwykłym oświetleniu). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć natychmiast po przeniesieniu z fiolki do strzykawki. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 8 godzin w temperaturze pokojowej lub 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C, chyba że przygotowanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Okres 24 godzin może obejmować do 8 godzin w temperaturze pokojowej (25 °C lub poniżej). Wyrzucić, jeśli czas przechowywania przekroczy te limity. Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed podaniem napełniona strzykawka musi być pozostawiona do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej przez co najmniej 30 minut. Napełnionej strzykawki nie wolno zamrażać.

Nie przechowywać niezużytej pozostałości roztworu do wstrzykiwań do ponownego zastosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek KEYTRUDA**
Substancją czynną leku jest pembrolizumab.

Jedna fiolka 2,4 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 395 mg pembrolizumabu. Jedna fiolka 4,8 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 790 mg pembrolizumabu.
Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 165 mg pembrolizumabu.

Pozostałe składniki to: rekombinowana berahialuronidaza alfa, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, sacharoza, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

**Jak wygląda lek KEYTRUDA i co zawiera opakowanie**
Lek KEYTRUDA jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do bladożółtego roztworem o pH 5,3 – 5,9.

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną szklaną fiolkę.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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@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

**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)
dpoccyprus@msd.com

**Nederland**
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.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

**Polska**
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

**Portugal**
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

**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)
dpoccyprus@msd.com

**Latvija**
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Przygotowywanie i podawanie
Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań powinien być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny.
Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań jest gotowy do użycia. Nie rozcieńczać produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań.
Nie wstrząsać fiolki.

Przygotowanie strzykawki
- Ogrzać fiolkę produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań do temperatury pokojowej przez co najmniej 30 minut.
- Nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25 °C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny przed przygotowaniem do podania.
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do bladożółtego roztworem. Jeśli fiolka zawiera widoczne cząstki, należy ją wyrzucić.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań wykazuje zgodność z materiałami strzykawek wykonanych z polipropylenu i poliwęglanu oraz z igłami transferowymi i igłami do wstrzykiwań wykonanymi ze stali nierdzewnej.
- Pobrać wymaganą objętość czyli 2,4 ml (395 mg) lub 4,8 ml (790 mg), używając sterylnej strzykawki i igły transferowej (zalecane 18-21G), zgodnie z zalecaną dawką. Aby uniknąć zatkania igły, należy bezpośrednio przed wstrzyknięciem podskórnym wymienić igłę na igłę do wstrzykiwań podskórnych 25-30G, 13 mm.

Przechowywanie przygotowanej strzykawki
- Produkt nie zawiera substancji konserwujących i należy go zużyć natychmiast po pobraniu z fiolki. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany, strzykawkę zawierającą produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań należy przechowywać z założoną igłą transferową i nasadką (patrz czas przechowywania przygotowanej strzykawki w punkcie 5).
- Jeśli strzykawka z produktem leczniczym zostanie schłodzona w lodówce, przed użyciem musi być pozostawiona przez co najmniej 30 minut do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.
- Napełnionej strzykawki nie wolno zamrażać.

Podawanie
- Wstrzyknąć produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań w tkankę podskórną uda lub brzucha, unikając obszaru znajdującego się w odległości 5 cm od pępka. Nie wstrzykiwać pod skórę uszkodzoną, obolałą, posiniaczoną, z bliznami, łuszczącą się lub z czerwonymi plamami.
  - Wstrzyknąć jedną dawkę 2,4 ml produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań (395 mg) podskórnie co 3 tygodnie przez 1 minutę.
  - Wstrzyknąć jedną dawkę 4,8 ml produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań (790 mg) podskórnie co 6 tygodni przez 2 minuty.
- Zmieniać miejsca wstrzyknięcia dla kolejnych wstrzyknięć.
- Podczas leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w tym samym miejscu, co produkt leczniczy KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiolce należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.