

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

KEYTRUDA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един флакон с 4 ml концентрат съдържа 100 mg пембролизумаб (pembrolizumab).  
Всеки ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.

Пембролизумаб е хуманизирано моноклонално, анти-програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1), анти тяло (IgG4/капа изотип със стабилизираща промяна в секвенция в Fc региона), произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор, рН 5,2 – 5,8

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### Меланом

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на възрастни и юноши на 12 години и по-големи с авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом.

KEYTRUDA като монотерапия е показан за адювантно лечение на възрастни и юноши на 12 години и по-големи с меланом стадий IIB, IIC или III и при които е извършена пълна резекция (вж. точка 5.1).

#### Недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC)

KEYTRUDA, в комбинация с платина-базирана химиотерапия като неoadювантно лечение и след това продължен като монотерапия за адювантно лечение, е показан за лечение на операбилен недребноклетъчен карцином на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни (за избора на критерии вижте точка 5.1).

KEYTRUDA като монотерапия е показан за адювантно лечение на възрастни с недребноклетъчен карцином на белия дроб, които са с висок риск от рецидив след пълна резекция и платина-базирана химиотерапия (за избора на критерии вижте точка 5.1).

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение от първа линия на метастатичен недребноклетъчен карцином на белия дроб при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с  $\geq 50\%$  пропорционален скор на тумора (tumour proportion score, TPS), без EGFR или ALK положителни туморни мутации.

KEYTRUDA, в комбинация с пеметрексед и химиотерапия с платина, е показан за лечение от първа линия на метастатичен несквамозен недребноклетъчен карцином на белия дроб при възрастни, чиито тумори нямат EGFR или ALK положителни мутации.

KEYTRUDA, в комбинация с карбоплатин и паклитаксел или в комбинация с карбоплатин и *nab*-паклитаксел (nanoparticle albumin-bound paclitaxel), е показан за лечение от първа линия на метастатичен сквамозен недребноклетъчен карцином на белия дроб при възрастни.

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен карцином на белия дроб при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с  $\geq 1\%$  TPS, и на които е приложена поне една предходна химиотерапевтична схема. Пациенти с EGFR или ALK положителни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия, преди лечение с KEYTRUDA.

#### Класически Ходжкинов лимфом (cHL)

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 години и по-големи с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом, при които автоложната трансплантация на стволови клетки (ASCT) е неуспешна или след най-малко две предходни терапии, когато ASCT не е възможност за лечение.

#### Уротелен карцином

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелен карцином при възрастни, на които е приложена предходна платина-базирана химиотерапия (вж. точка 5.1).

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелен карцином при възрастни, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия и чиито тумори експресират PD-L1 с комбиниран положителен скор (combined positive score, CPS)  $\geq 10$  (вж. точка 5.1).

#### Сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (HNSCC)

KEYTRUDA, като монотерапия или в комбинация с химиотерапия с платина и 5-флуороурацил (5-FU), е показан за лечение от първа линия на метастатичен или неоперабилен рецидивиращ сквамозноклетъчен карцином на главата и шията при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq 1$  (вж. точка 5.1).

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с  $\geq 50\%$  TPS и прогресиращ по време на или след платина-базирана химиотерапия (вж. точка 5.1).

#### Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

KEYTRUDA в комбинация с акситиниб е показан за лечение от първа линия на авансирал бъбречноклетъчен карцином при възрастни (вж. точка 5.1).

KEYTRUDA, в комбинация с ленватиниб, е показан за лечение от първа линия на авансирал бъбречноклетъчен карцином при възрастни (вж. точка 5.1).

KEYTRUDA като монотерапия е показан за адювантно лечение на възрастни с бъбречноклетъчен карцином с повишен риск от рецидив след нефректомия, или след нефректомия и резекция на метастатични лезии (за избора на критерии вижте точка 5.1).

#### Карцином с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR)

#### *Колоректален карцином (CRC)*

KEYTRUDA като монотерапия е показан при възрастни с MSI-H или dMMR колоректален карцином, при следните условия:

- лечение от първа линия на метастатичен колоректален карцином;
- лечение на неоперабилен или метастатичен колоректален карцином след предходна флуоропиримидин-базирана комбинирана терапия.

#### *Карцином, различен от колоректален*

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на следните MSI-H или dMMR тумори при възрастни с:

- авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином, при които заболяването е прогресирало по време или след предходно лечение с платина-базирана терапия при всякакви условия, и които не са подходящи за радикална операция или лъчетерапия;
- неоперабилен или метастатичен карцином на стомаха, тънките черва или жлъчката, при които заболяването е прогресирало по време или след поне една предходна терапия.

#### Езофагеален карцином

KEYTRUDA, в комбинация с платина и флуоропиримидин-базирана химиотерапия, е показан за лечение от първа линия на локално авансирал неоперабилен или метастатичен карцином на хранопровода при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  10 (вж. точка 5.1).

#### Тройнонегативен карцином на гърдата (TNBC)

KEYTRUDA, в комбинация с химиотерапия като неoadювантно лечение и след това продължен като монотерапия за адювантно лечение след операция, е показан за лечение на възрастни с локално авансирал или ранен стадий на тройнонегативен карцином на гърдата с висок риск от рецидив (вж. точка 5.1).

KEYTRUDA, в комбинация с химиотерапия, е показан за лечение на локално рецидивиращ неоперабилен или метастатичен тройнонегативен карцином на гърдата при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  10 и които не са получили предходна химиотерапия за метастатично заболяване (вж. точка 5.1).

#### Ендометриален карцином (EC)

KEYTRUDA, в комбинация с леватиниб, е показан за лечение на авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином при възрастни, при които заболяването е прогресирало, или след предходно лечение с платина-базирана терапия при всякакви условия, и които не са подходящи за радикална операция или лъчетерапия.

#### Цервикален карцином

KEYTRUDA, в комбинация с химиотерапия със или без бевацизумаб, е показан за лечение на персистиращ, рецидивиращ или метастатичен цервикален карцином при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1.

#### Аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка (GEJ)

KEYTRUDA, в комбинация с трастузумаб, флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия, е показан за лечение от първа линия на локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2-положителен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1.

KEYTRUDA, в комбинация с флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия, е показан за лечение от първа линия на локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2-негативен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1 (вж. точка 5.1).

## Карцином на жлъчните пътища (Biliary tract carcinoma, BTC)

KEYTRUDA, в комбинация с гемцитабин и цисплатин, е показан за лечение от първа линия на локално авансирал неоперабилен или метастатичен карцином на жлъчните пътища при възрастни.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Терапията трябва да се започне и наблюдава от лекари, специализирани в лечението на ракови заболявания.

#### Изследване за PD-L1

Ако е посочено в показанието, подборът на пациенти за лечение с KEYTRUDA въз основа на туморната експресия на PD-L1 трябва да се потвърди чрез валидиран тест (вж. точки 4.1, 4.4, 4.8 и 5.1).

#### Изследване за MSI/MMR

Ако е посочено в показанието, подборът на пациенти за лечение с KEYTRUDA въз основа на MSI-H/dMMR туморен статус трябва да се потвърди чрез валидиран тест (вж. точки 4.1 и 5.1).

#### Дозировка

Препоръчителната доза KEYTRUDA при възрастни е или 200 mg на всеки 3 седмици, или 400 mg на всеки 6 седмици приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

Препоръчителната доза KEYTRUDA като монотерапия при педиатрични пациенти на възраст 3 години и по-големи с cHL или пациенти на възраст 12 години и по-големи с меланом е 2 mg/kg телесно тегло (ТТ) (до максимум 200 mg) на всеки 3 седмици, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

За употреба в комбинация, вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) на съпътстващите терапии.

Пациентите трябва да бъдат лекувани с KEYTRUDA до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност (и до максималната продължителност на лечението, ако е посочено за терапевтично показание). Наблюдавани са атипични отговори (т.е. първоначално преходно увеличение на размера на тумора или малки нови лезии в рамките на първите няколко месеца, последвани от свиване на тумора). При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.

При адювантно лечение на меланом, NSCLC или RCC, KEYTRUDA трябва да се прилага до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или за период до една година.

При неoadювантно и адювантно лечение на операбилен NSCLC, на пациентите трябва да се приложи неoadювантно лечение с KEYTRUDA в комбинация с химиотерапия като 4 дози по 200 mg на всеки 3 седмици или 2 дози по 400 mg на всеки 6 седмици или до прогресия на заболяването, при което се изключва дефинитивна операция или е налице неприемлива токсичност, последвано от адювантно лечение с KEYTRUDA като монотерапия от 13 дози по 200 mg на всеки 3 седмици или 7 дози по 400 mg на всеки 6 седмици или до рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите с прогресия на заболяването, при което се изключва дефинитивна операция или е налице неприемлива токсичност, свързана с

неoadювантното лечение с KEYTRUDA в комбинация с химиотерапия, не трябва да получават адювантно лечение с KEYTRUDA като монотерапия.

При неoadювантно и адювантно лечение на TNBC, на пациентите трябва да се приложи неoadювантно лечение с KEYTRUDA в комбинация с химиотерапия като 8 дози по 200 mg на всеки 3 седмици или 4 дози по 400 mg на всеки 6 седмици или до прогресия на заболяването, при което се изключва дефинитивна операция или е налице неприемлива токсичност, последвано от адювантно лечение с KEYTRUDA като монотерапия от 9 дози по 200 mg на всеки 3 седмици или 5 дози по 400 mg на всеки 6 седмици или до рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите с прогресия на заболяването, при което се изключва дефинитивна операция или е налице неприемлива токсичност, свързана с неoadювантното лечение с KEYTRUDA в комбинация с химиотерапия не трябва да получават адювантно лечение с KEYTRUDA като монотерапия.

*Отлагане на дозата или прекратяване на приема (вж. също точка 4.4)*

Не се препоръчва намаляване на дозата на KEYTRUDA. Лечението с KEYTRUDA трябва да се отложи или прекрати за овладяване на нежеланите реакции, както е показано в Таблица 1.

**Таблица 1: Препоръчителни промени в лечението с KEYTRUDA**

<b>Имуномедиирани нежелани реакции</b>	<b>Тежест</b>	<b>Промяна в лечението</b>
Пневмонит	Степен 2	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен 3 или 4, или рецидивиращ степен 2	Трайно прекратяване
Колит	Степен 2 или 3	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен 4 или рецидивиращ степен 3	Трайно прекратяване
Нефрит	Степен 2 с креатинин > 1,5 до ≤ 3 пъти горната граница на нормата (ГГН)	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен ≥ 3, с креатинин > 3 пъти ГГН	Трайно прекратяване
Ендокринопатии	Степен 2 адренална недостатъчност и хипофизит	Отлагане на лечението, докато се контролира с хормонозаместителна терапия

Имуномедиирани нежелани реакции	Тежест	Промяна в лечението
	<p>Степен 3 или 4 адренална недостатъчност или симптоматичен хипофизит</p> <p>Диабет тип 1, свързан с хипергликемия степен <math>\geq 3</math> (глюкоза <math>&gt; 250</math> mg/dl или <math>&gt; 13,9</math> mmol/l) или свързан с кетоацидоза</p> <p>Хипертиреозидизъм степен <math>\geq 3</math></p>	<p>Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*</p> <p>При пациенти с ендокринопатии степен 3 или степен 4, които се подобряват до степен 2 или по-ниска степен и се контролират с хормонозаместителна терапия, ако е показано, лечението с пембролизумаб може да продължи след плавно намаляване на дозата кортикостероид, ако е необходимо. В противен случай лечението трябва да се прекрати.</p>
<p>Хепатит</p> <p><b>ЗАБЕЛЕЖКА:</b> при пациенти с RCC, лекувани с пембролизумаб в комбинация с акситиниб, с повишени чернодробни ензими, вижте указанията за дозиране след тази таблица</p>	<p>Степен 2 с аспаргат аминотрансфераза (АСАТ) или аланин аминотрансфераза (АЛАТ) <math>&gt; 3</math> до 5 пъти ГГН или общ билирубин <math>&gt; 1,5</math> до 3 пъти ГГН</p>	<p>Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*</p>
	<p>Степен <math>\geq 3</math> с АСАТ или АЛАТ <math>&gt; 5</math> пъти ГГН или общ билирубин <math>&gt; 3</math> пъти ГГН</p>	<p>Трайно прекратяване</p>
	<p>При метастази в черния дроб, с повишени АСАТ или АЛАТ степен 2 на изходно ниво, хепатит с повишаване на АСАТ или АЛАТ <math>\geq 50\%</math> и продължителност <math>\geq 1</math> седмица</p>	<p>Трайно прекратяване</p>
<p>Кожни реакции</p>	<p>Степен 3 или при съмнение за синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN)</p>	<p>Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*</p>
	<p>Степен 4 или потвърдени SJS или TEN</p>	<p>Трайно прекратяване</p>
<p>Други имуномедиирани нежелани реакции</p>	<p>Въз основа на тежестта и вида на реакцията (степен 2 или степен 3)</p>	<p>Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*</p>
	<p>Миокардит степен 3 или 4 Енцефалит степен 3 или 4 Синдром на Guillain-Barré степен 3 или 4</p>	<p>Трайно прекратяване</p>
	<p>Степен 4 или рецидивиращи степен 3</p>	<p>Трайно прекратяване</p>

Имуномедиирани нежелани реакции	Тежест	Промяна в лечението
Реакции, свързани с инфузията	Степен 3 или 4	Трайно прекратяване

Забележка: степените на токсичност са в съответствие с критериите за обща терминология на нежеланите реакции на Националния онкологичен институт, версия 4,0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) (NCI-CTCAE v.4).

\* Ако свързаната с лечението токсичност не отшуми до степен 0-1, в рамките на 12 седмици след последната доза KEYTRUDA, или ако дозата на кортикостероида не може да бъде намалена до  $\leq 10$  mg преднизон или негов еквивалент на ден в рамките на 12 седмици, KEYTRUDA трябва да бъде трайно прекратен.

Безопасността при възобновяване на терапията с пембролизумаб при пациенти, които са получили преди това имуномедиран миокардит, не е установена.

KEYTRUDA, като монотерапия или като комбинирана терапия, трябва трайно да се прекрати при степен 4 или рецидивирани степен 3 имуномедиирани нежелани реакции, освен ако не е посочено друго в Таблица 1.

При хематологична токсичност степен 4, само при пациенти с cHL, приложението на KEYTRUDA трябва да се отложи, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1.

#### *KEYTRUDA в комбинация с акситиниб при RCC*

При пациенти с RCC, лекувани с KEYTRUDA в комбинация с акситиниб, вижте КХП относно дозирането на акситиниб. Когато се прилага в комбинация с пембролизумаб, може да се обмисли увеличаване на дозата на акситиниб над първоначалната доза 5 mg на интервали от шест седмици или повече (вж. точка 5.1).

#### За повишенията на чернодробните ензими при пациенти с RCC, лекувани с KEYTRUDA в комбинация с акситиниб:

- Ако АЛАТ или АСАТ са  $\geq 3$  пъти ГГН, но  $< 10$  пъти ГГН без съпътстващ общ билирубин  $\geq 2$  пъти ГГН, приложението на KEYTRUDA и акситиниб трябва да се отложи докато тези нежелани реакции отшумят до степен 0-1. Може да се обмисли лечение с кортикостероиди. Може да се обмисли повторно лечение с едно лекарство или последователно повторно лечение с двете лекарства след възстановяване. Ако се прилага повторно лечение с акситиниб, може да се обмисли понижаване на дозата според КХП на акситиниб.
- Ако АЛАТ или АСАТ са  $\geq 10$  пъти ГГН или  $> 3$  пъти ГГН със съпътстващ общ билирубин  $\geq 2$  пъти ГГН, приложението на KEYTRUDA и акситиниб трябва трайно да се прекрати и да се обмисли лечение с кортикостероиди.

#### KEYTRUDA в комбинация с ленватиниб

При приложение в комбинация с ленватиниб, лечението с едното или двете лекарства трябва да се прекъсне, когато е необходимо. Приложението на ленватиниб трябва да се отложи, дозата да се намали или да се преустанови в съответствие с указанията в КХП на ленватиниб за комбинация с пембролизумаб. Не се препоръчва намаляване на дозата за KEYTRUDA.

На пациентите, лекувани с KEYTRUDA, трябва да бъде предоставена картата на пациента и да бъдат информирани за рисковете от лечението с KEYTRUDA (вж. също листовката).

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти  $\geq 65$  години (вж. точки 4.4 и 5.1).

##### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен. KEYTRUDA не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (вж. точки 4.4 и 5.2).



### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека или умерена степен. KEYTRUDA не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен (вж. точки 4.4 и 5.2).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на KEYTRUDA при деца на възраст под 18 години не са установени, с изключение на педиатрични пациенти с меланом или cHL. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

### Начин на приложение

KEYTRUDA е за интравенозно приложение. Трябва да се прилага чрез инфузия в продължение на 30 минути. KEYTRUDA не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.

При приложение на KEYTRUDA в комбинация с интравенозна химиотерапия, първо трябва да се приложи KEYTRUDA.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Оценка на PD-L1 статуса

При оценка на PD-L1 статуса на тумора е важно да се избере добре валидирана и надеждна методология, за да се сведат до минимум фалшиво положителните и фалшиво отрицателните определяния.

### Имуномедиирани нежелани реакции

При пациенти, получаващи пембролизумаб, са възникнали имуномедиирани нежелани реакции, включително тежки случаи и случаи с летален изход. Повечето имуномедиирани нежелани реакции, възникнали по време на лечение с пембролизумаб, са обратими и се овладяват с прекъсвания на приема на пембролизумаб, приложение на кортикостероиди и/или поддържаща грижа. Имуномедиирани нежелани реакции са възникнали също, след прилагане на последната доза пембролизумаб. Имуномедиирани нежелани реакции, засягащи повече от една система на организма, могат да възникнат едновременно.

При съмнение за имуномедиирани нежелани реакции трябва да се осигури подходяща оценка, за да се потвърди етиологията или за да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция трябва да се отложи приложението на пембролизумаб и да се приложат кортикостероиди. При подобрение до степен  $\leq 1$  трябва да се започне постепенно намаляване на дозата кортикостероиди, което да продължи поне 1 месец. Въз основа на ограничени данни от клинични проучвания, при пациенти, при които имуномедиираните нежелани лекарствени реакции не могат да бъдат контролирани чрез употребата на кортикостероиди, може да се приложат други системни имуносупресори.

Приложението на пембролизумаб може да се възобнови в рамките на 12 седмици след последната доза KEYTRUDA, ако нежеланата реакция отшумява до степен  $\leq 1$  и дозата кортикостероиди се намали до  $\leq 10$  mg преднизон или еквивалент дневно.

Приложението на пембролизумаб трябва окончателно да се преустанови при всяка повторно възникнала имуномедирана нежелана реакция степен 3 и при всяка имуномедирана нежелана реакция степен 4, свързана с токсичност, с изключение на ендокринопатии, които се контролират със заместващи хормони (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### Имуномедиран пневмонит

При пациенти, получаващи пембролизумаб, е съобщен пневмонит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на пневмонит. Подозираният пневмонит трябва да се потвърди рентгенологично и да се изключат други причини. Кортикостероиди трябва да се приложат при събития от степен  $\geq 2$  (начална доза преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата); приложението на пембролизумаб трябва да се отложи при пневмонит степен 2 и окончателно да се преустанови при пневмонит степен 3, степен 4 или рецидивиращ пневмонит степен 2 (вж. точка 4.2).

#### Имуномедиран колит

При пациенти, получаващи пембролизумаб, е съобщен колит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на колит и да се изключат други причини. Кортикостероиди трябва да се приложат при събития степен  $\geq 2$  (начална доза преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата), приложението на пембролизумаб трябва да се отложи при колит степен 2 или степен 3 и окончателно да се преустанови при колит степен 4 или рецидивиращ степен 3 (вж. точка 4.2). Трябва да се вземе под внимание потенциалният риск от стомашно-чревна перфорация.

#### Имуномедиран хепатит

При пациенти, получаващи пембролизумаб, е съобщен хепатит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за промени в чернодробната функция (в началото на лечението, периодично по време на лечение и както е показано въз основа на клиничната оценка) и симптоми на хепатит, и да се изключат други причини. Кортикостероиди трябва да се приложат (първоначална доза 0,5-1 mg/kg/ден (при събития степен 2) и преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент (при събития степен  $\geq 3$ ), последвано от постепенно намаляване на дозата), и въз основа на тежестта на повишаването на чернодробните ензими трябва да се отложи или окончателно да се преустанови приложението на пембролизумаб (вж. точка 4.2).

#### Имуномедиран нефрит

При пациенти, получаващи пембролизумаб, е съобщен нефрит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за промени в бъбречната функция и да се изключат други причини за нефрит. Трябва да се приложат кортикостероиди при събития степен  $\geq 2$  (първоначална доза преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата), и въз основа на тежестта на повишението на креатинина приложението на пембролизумаб да се отложи при нефрит степен 2 и окончателно да се преустанови при нефрит степен 3 или степен 4 (вж. точка 4.2).

#### Имуномедиран ендокринопатии

При лечение с пембролизумаб са наблюдавани тежки ендокринопатии, включително адренална недостатъчност, хипофизит, захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм.

Може да се наложи прилагане на дългосрочна хормонозаместваща терапия при имуномедиран ендокринопатии.

При пациенти, получаващи пембролизумаб, е съобщена адренална недостатъчност (първична и вторична). При пациенти, получаващи пембролизумаб, е съобщен също хипофизит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на адренална

недостатъчност и хипофизит (включително хипопитуитаризъм) и да се изключат други причини. Трябва да се приложат кортикостероиди за лечение на адреналната недостатъчност и друга хормонозаместителна терапия, както е клинично показано. Трябва да се отложи приложението на пембролизумаб при степен 2 адренална недостатъчност или хипофизит, докато събитието се контролира с хормонозаместителна терапия. Трябва да се отложи или прекрати приложението на пембролизумаб при степен 3 или 4 адренална недостатъчност или симптоматичен хипофизит. Може да се обмисли продължаване на лечението с пембролизумаб след като постепенно се намали дозата на кортикостероидите, ако е необходимо (вж. точка 4.2). Функцията на хипофизата и нивата на хормоните трябва да бъдат проследявани, за да се подсигури подходяща хормонозаместителна терапия.

При пациенти, получаващи пембролизумаб, е съобщен захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за хипергликемия или други признаци и симптоми на диабет. При диабет тип 1 трябва да се приложи инсулин и приложението на пембролизумаб трябва да се отложи в случаи на диабет тип 1, свързан със степен  $\geq 3$  хипергликемия или кетоацидоза до постигане на метаболитен контрол (вж. точка 4.2).

При пациенти, получаващи пембролизумаб, са съобщени нарушения на щитовидната жлеза, включително хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит, като те могат да възникнат по всяко време на лечението. Хипотиреоидизмът е съобщаван по-често при пациенти с HNSCC, на които е приложена предходна лъчетерапия. Пациентите трябва да бъдат проследявани за промени във функцията на щитовидната жлеза (в началото на лечението, периодично по време на лечението и както е показано въз основа на клиничната оценка) и клинични признаци и симптоми на нарушения на щитовидната жлеза. Хипотиреоидизмът може да се овладее със заместителна терапия, без прекъсване на лечението и без кортикостероиди. Хипертиреоидизмът може да се овладее чрез лечение на симптомите. Приложението на пембролизумаб трябва да се отложи при степен  $\geq 3$  до възстановяване до хипертиреоидизъм степен  $\leq 1$ . Функцията на щитовидната жлеза и нивата на хормоните трябва да бъдат наблюдавани, за да се осигури подходяща хормонозаместителна терапия.

При пациенти с ендокринопатии степен 3 или степен 4, които се подобряват до степен 2 или по-ниска степен и се контролират с хормонозаместителна терапия, ако е показано, лечението с пембролизумаб може да продължи след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. В противен случай лечението трябва да се прекрати (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### Имуномедиирани кожни нежелани реакции

При пациенти, получаващи пембролизумаб, са съобщени имуномедиирани тежки кожни реакции (вж. точка 4.8). При съмнение пациентите трябва да бъдат проследявани за тежки кожни реакции и други причини трябва да бъдат изключени. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, пембролизумаб трябва да се отложи при кожни реакции степен 3 до възстановяване до степен  $\leq 1$  или да се прекрати трайно при кожни реакции степен 4 и да се приложат кортикостероиди (вж. точка 4.2).

При пациенти, получаващи пембролизумаб, са съобщени случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (вж. точка 4.8). При подозирани SJS или TEN, пембролизумаб трябва да се отложи и пациентът трябва да се насочи към специализирано звено, за да се прецени състоянието и да се предприеме лечение. Ако се потвърди SJS или TEN, пембролизумаб трябва да се прекрати трайно (вж. точка 4.2).

Необходимо е повишено внимание, когато се обмисля приложение на пембролизумаб при пациент, който е получил тежка или животозастрашаваща кожна нежелана реакция при предходно лечение с други имуностимулиращи противоракови средства.

#### Други имуномедиирани нежелани реакции

Съобщени са следните допълнителни, клинично значими имуномедиирани нежелани реакции при клинични проучвания или по време на постмаркетинговия опит: увеит, артрит, миозит,

миокардит, панкреатит, синдром на Guillain-Barré, миастенен синдром, хемолитична анемия, саркоидоза, енцефалит, миелит, васкулит, склерозиращ холангит, гастрит, неинфекциозен цистит и хипопаратиреоидизъм (вж. точки 4.2 и 4.8).

Въз основа на тежестта и вида на нежеланата реакция, приложението на пембролизумаб трябва да се отложи при събития степен 2 или степен 3 и да се приложат кортикостероиди.

Приложението на пембролизумаб може да се възобнови в рамките на 12 седмици след последната доза KEYTRUDA, ако нежеланата реакция отшуми до степен  $\leq 1$  и дозата кортикостероиди се намали до  $\leq 10$  mg преднизон или еквивалент дневно.

Приложението на пембролизумаб трябва окончателно да се преустанови при всяка повторно възникнала имуномедирана нежелана реакция степен 3 и при всяка имуномедирана нежелана реакция степен 4.

Приложението на пембролизумаб трябва да се прекрати трайно при степен 3 или 4 на миокардит, енцефалит или синдром на Guillain-Barré (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### Нежелани реакции, свързани с трансплантацията

##### *Отхвърляне на трансплантиран солиден орган*

При постмаркетингови условия има съобщение за отхвърляне на трансплантиран солиден орган при пациенти, лекувани с PD-1 инхибитори. Лечението с пембролизумаб може да увеличи риска от отхвърляне при реципиенти на трансплантиран солиден орган. При тези пациенти трябва да се отчете ползата от лечението с пембролизумаб спрямо риска от възможно отхвърляне на органа.

##### *Усложнения при алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT)*

##### *Алогенна HSCT след лечение с пембролизумаб*

Случаи на реакция на присадката срещу приемника (GVHD) и чернодробна венооклузивна болест (VOD) са наблюдавани при пациенти с cHL, подложени на алогенна HSCT след предходна експозиция на пембролизумаб. До получаването на допълнителни данни, за всеки конкретен случай трябва да се прави внимателна оценка на потенциалните ползи от HSCT и възможния повишен риск от усложнения, свързани с трансплантацията (вж. точка 4.8).

##### *Алогенна HSCT преди лечение с пембролизумаб*

При пациенти с анамнеза за алогенна HSCT са съобщени случаи на остра GVHD, включително летална GVHD, след лечение с пембролизумаб. Пациенти, които получават GVHD след трансплантация, може да са изложени на повишен риск от GVHD след лечение с пембролизумаб. Да се обмисли ползата от лечението с пембролизумаб, спрямо риска от възможна GVHD, при пациенти с анамнеза за алогенна HSCT.

#### Реакции, свързани с инфузията

При пациенти, получаващи пембролизумаб, са съобщени тежки реакции, включително свръхчувствителност и анафилаксия, свързани с инфузията (вж. точка 4.8). При реакции, свързани с инфузията, степен 3 или 4 трябва да се прекрати инфузията и окончателно да бъде преустановено приложението на пембролизумаб (вж. точка 4.2). Пациентите с реакции, свързани с инфузията, степен 1 или 2 могат да продължат да получават пембролизумаб при стриктно наблюдение. Може да се обмисли премедикация с антипиретик или антихистамин.

#### Приложение на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия

Пембролизумаб в комбинация с химиотерапия трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти  $\geq 75$  години, след внимателно обмисляне на потенциалното съотношение полза/риск на индивидуална основа (вж. точка 5.1).

#### Специфични за заболяването предпазни мерки

Приложение на пембролизумаб при пациенти с уротелен карцином, които са получили предходна платина-базирана химиотерапия

Лекарите трябва да имат предвид забавеното начало на ефекта на пембролизумаб преди започване на лечението при пациенти с по-лоши прогностични фактори и/или агресивно заболяване. При уротелен карцином се наблюдава по-голям брой случаи с летален изход в рамките на 2 месеца при пембролизумаб в сравнение с химиотерапия (вж. точка 5.1). Факторите, свързани с ранни смъртни случаи, са бързо прогресиращо заболяване при предходна платина-базирана терапия и чернодробни метастази.

Приложение на пембролизумаб при уротелен карцином при пациенти, за които се счита, че не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия и чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq 10$

Началните и прогностични характеристики на заболяването в популацията от проучването KEYNOTE-052 включват част от пациентите, отговарящи на условията за карбоплатин-базирана комбинация, за които ползата е оценена в сравнително проучване (KEYNOTE-361). В KEYNOTE-361, се наблюдава по-голям брой случаи с летален изход в рамките на 6 месеца от началото на лечението, последвано от полза за дългосрочната преживяемост с пембролизумаб като монотерапия в сравнение с химиотерапия (вж. точка 5.1). Не могат да бъдат установени конкретни фактори, свързани с ранна смърт. Лекарите трябва да имат предвид забавеното начало на действието на пембролизумаб, преди започване на лечение при пациенти с уротелен карцином, за които се счита, че отговарят на условията за карбоплатин-базирана комбинирана химиотерапия. KEYNOTE-052 включва също пациенти, подходящи за монокимиотерапия, за които липсват рандомизирани данни. Освен това липсват данни за безопасност и ефикасност при изтощени пациенти (напр. функционален статус 3 по ECOG), за които се счита, че не отговарят на условията за химиотерапия. Поради липса на тези данни, пембролизумаб трябва да се използва с повишено внимание при тази популация и след внимателно обмисляне на потенциалното съотношение полза/риска за всеки отделен случай.

Приложение на пембролизумаб за лечение от първа линия при пациенти с NSCLC

Обикновено се наблюдава по-висока честота на нежеланите реакции при комбинирано лечение с пембролизумаб, в сравнение с монотерапия с пембролизумаб или химиотерапия самостоятелно, за което допринася всеки един от компонентите (вж. точки 4.2 и 4.8). Не е налично пряко сравнение между пембролизумаб, приложен в комбинация с химиотерапия и монотерапия с пембролизумаб.

Лекарите трябва да вземат предвид съотношението полза/риск на наличните възможности за лечение (монотерапия с пембролизумаб или пембролизумаб в комбинация с химиотерапия) преди да започнат лечението на предходно нелекувани пациенти с NSCLC, чиито тумори експресират PD-L1.

В KEYNOTE-042 се наблюдава по-голям брой случаи с летален изход в рамките на 4 месеца от началото на лечението, последвано от полза от дългосрочната преживяемост с пембролизумаб като монотерапия в сравнение с химиотерапия (вж. точка 5.1).

Приложение на пембролизумаб за лечение от първа линия при пациенти с HNSCC

Обикновено се наблюдава по-висока честота на нежеланите реакции при комбинирано лечение с пембролизумаб, в сравнение с монотерапия с пембролизумаб или химиотерапия самостоятелно, за което допринася всеки един от компонентите (вж. точка 4.8).

Лекарите трябва да вземат предвид съотношението полза/риск на наличните възможности за лечение (монотерапия с пембролизумаб или пембролизумаб в комбинация с химиотерапия) преди да започнат лечението на пациенти с HNSCC, чиито тумори експресират PD-L1 (вж. точка 5.1).

Приложение на пембролизумаб за лечение на пациенти с авансирал или рецидивиращ MSI-H или dMMR ендометриален карцином

Не е налично пряко сравнение между пембролизумаб, приложен в комбинация с ленватиниб и монотерапия с пембролизумаб. Лекарите трябва да вземат предвид съотношението полза/риск на наличните възможности за лечение (монотерапия с пембролизумаб или пембролизумаб в комбинация с ленватиниб) преди да започнат лечението на пациенти с авансирал или рецидивиращ MSI-H или dMMR ендометриален карцином.

Приложение на пембролизумаб за адювантно лечение на пациенти с меланом

Наблюдава се тенденция към повишаване на честотата на тежки и сериозни нежелани реакции при пациенти  $\geq 75$  години. Данните за безопасност на пембролизумаб при пациенти  $\geq 75$  години, при адювантно лечение на меланом са ограничени.

Употреба на пембролизумаб в комбинация с акситиниб за лечение от първа линия на пациенти с RCC

Съобщавани са по-високи от очакваните честоти на повишени АЛАТ и АСАТ Степен 3 и 4 при пациенти с авансирал RCC (вж. точка 4.8), когато пембролизумаб се прилага с акситиниб. Чернодробните ензими трябва да се проследяват преди започване на лечението и периодично по време на лечението. Може да се обмисли по-често проследяване на чернодробните ензими в сравнение с прилагането на лекарствата като монотерапия. Трябва да се следват терапевтичните ръководства за лечение на двете лекарства (вж. точка 4.2 и прочетете КХП на акситиниб).

Приложение на пембролизумаб за лечение от първа линия при пациенти с MSI-H/dMMR CRC

В KEYNOTE-177 коефициентът на риск за общата преживяемост е по-висок за пембролизумаб в сравнение с химиотерапия през първите 4 месеца от лечението, последван от полза от пембролизумаб за дългосрочната преживяемост (вж. точка 5.1).

Приложение на пембролизумаб за лечение от първа линия при пациенти с BTC

Холангит и инфекции на жлъчните пътища не са нечести при пациенти с BTC. За събития на холангит се съобщава при KEYNOTE-966 в двете терапевтични групи (11,2% [n=59] от участниците в рамото на пембролизумаб плюс химиотерапия и 10,3% [n=55] от участниците в рамото на плацебо плюс химиотерапия). Пациентите с билиарни стентове и дренажи (n=74) са с повишен риск от холангит и инфекции на жлъчните пътища в KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] от участниците в рамото на пембролизумаб плюс химиотерапия спрямо 29,3% [n=12] от участниците в рамото на плацебо плюс химиотерапия). Пациентите с BTC (особено тези с билиарни стентове) трябва да бъдат наблюдавани внимателно за развитие на холангит или инфекции на жлъчните пътища, преди започване на лечението и периодично след това.

Пациенти, изключени от клиничните проучвания

От клиничните проучвания са изключени пациенти със следните състояния: активни метастази в ЦНС; ECOG PS  $\geq 2$  (с изключение на уротелен карцином и RCC); HIV инфекция, инфекция с хепатит В или хепатит С (с изключение на BTC); активни системни автоимунни заболявания; интерстициална белодробна болест; предшествващ пневмонит, изискващ системна кортикостероидна терапия; анамнеза за тежка свръхчувствителност към друго моноклонално анти тяло; получаващи имunosупресивна терапия и анамнеза за тежки имуномедиранни нежелани реакции при лечение с ипилимумаб, дефинирани като токсичност степен 4 или степен 3, която изисква лечение с кортикостероиди (преднизон  $> 10$  mg/ден или еквивалент) за повече от 12 седмици. Пациентите с активни инфекции са изключени от клиничните проучвания и се изисква инфекцията им да бъде лекувана, преди да приемат пембролизумаб. Пациентите с активни инфекции, възникнали по време на лечение с пембролизумаб, са овладяни с подходяща лекарствена терапия. Пациентите с клинично значими бъбречни (креатинин  $> 1,5$  x ГГН) или чернодробни (билирубин  $> 1,5$  x ГГН, АЛАТ, АСАТ  $> 2,5$  x ГГН при липсата на метастази в черния дроб) нарушения на изходно ниво са били изключени от клиничните проучвания, следователно информацията е ограничена при пациенти с тежко бъбречно и умерено до тежко чернодробно увреждане.

Данните за безопасността и ефикасността на KEYTRUDA при пациенти с очен меланом са ограничени (вж. точка 5.1).

След внимателно обмисляне на потенциално увеличаване на риска, пембролизумаб може да се използва при тези пациенти при подходящо медицинско лечение.

#### Карта на пациента

Всички лекари, предписващи KEYTRUDA, трябва да са запознати с Информацията за лекаря и Указанията за лечение. Лекарят трябва да обсъди с пациента рисковете от лечението с KEYTRUDA. На пациента ще бъде предоставяна карта на пациента с всяка рецепта.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия с пембролизумаб. Тъй като пембролизумаб се очисти от кръвообращението чрез катаболизъм, не се очакват метаболитни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

Употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори трябва да се избягва преди началото на приложение на пембролизумаб поради потенциално засягане на фармакодинамичното действие и ефикасността на пембролизумаб. Въпреки това, след началото на приложение на пембролизумаб, за лечение на имуномедиирани нежелани реакции могат да се използват кортикостероиди за системно приложение или други имunosупресори (вж. точка 4.4). Кортикостероиди може също да се използват като премедикация, когато пембролизумаб се прилага в комбинация с химиотерапия, като антиеметична профилактика и/или за да облекчат свързаните с химиотерапията нежелани реакции.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с пембролизумаб и поне 4 месеца след последната доза пембролизумаб.

##### Бременност

Липсват данни относно употребата на пембролизумаб при бременни жени. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с пембролизумаб. В модели на бременност при мишки обаче е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията нарушава толерантността към фетуса и води до увеличаване на случаите на загуба на фетуса (вж. точка 5.3). Въз основа на механизма на действие тези резултати показват, че има потенциален риск приложението на пембролизумаб по време на бременност да причини увреждане на фетуса, включително по-висок процент на аборти или мъртво раждане. Известно е, че човешките имуноглобулини G4 (IgG4) преминават плацентарната бариера; поради това има вероятност пембролизумаб, който е IgG4, да се предава от майката на развиващия се фетус. Пембролизумаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с пембролизумаб.

##### Кърмене

Не е известно дали пембролизумаб се отделя в кърмата. Тъй като е известно, че антителата могат да се отделят в кърмата, рискът за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови приложението на пембролизумаб, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с пембролизумаб за жената.

##### Фертилитет

Липсват клинични данни относно възможните ефекти на пембролизумаб върху фертилитета. В мъжките и женските репродуктивни органи на маймуни не се забелязват ефекти, въз основа на 1-месечно и 6-месечно проучване на токсичност след многократно прилагане (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пембролизумаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на пембролизумаб са съобщени замаяност и умора при някои пациенти (вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Пембролизумаб най-често се свързва с имуномедиирани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежки реакции, отшумяват след въвеждане на подходящо лечение или при прекратяване на приложението на пембролизумаб (вж. „Описание на избрани нежелани реакции” по-долу). Честотите, посочени по-долу и в Таблица 2, са въз основа на всички съобщени нежелани лекарствени реакции, независимо от оценката на изследователя за причинно-следствената връзка.

##### Пембролизумаб при монотерапия (вж. точка 4.2)

Безопасността на пембролизумаб като монотерапия е оценена в клинични проучвания при 7 631 пациенти с различни тумори, на които са прилагани четири дози (2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици, 200 mg на всеки 3 седмици или 10 mg/kg ТТ на всеки 2 или 3 седмици). При тази популация пациенти, медианата на времето на наблюдение е 8,5 месеца (диапазон: 1 ден до 39 месеца) и най-честите нежелани реакции след приложение на пембролизумаб са умора (31%), диария (22%) и гадене (20%). По-голямата част от съобщените нежелани реакции при монотерапия са с тежест степен 1 или 2. Най-сериозните нежелани реакции са имуномедиирани нежелани реакции и тежки реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4). Честотите на имуномедиираните нежелани реакции са 37% за всички степени и 9% за степени 3-5 при адювантно лечение с пембролизумаб като монотерапия, и 25% за всички степени и 6% за степени 3-5 при метастатично заболяване. Не са установени нови имуномедиирани нежелани реакции при адювантното лечение.

##### Пембролизумаб в комбинация с химиотерапия (вж. точка 4.2)

Когато пембролизумаб се прилага в комбинация, вижте КХП на съответните компоненти на комбинираната терапия, преди да започнете лечението.

Безопасността на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия е оценена при 5 183 пациенти с различни тумори, получаващи 200 mg, 2 mg/kg ТТ или 10 mg/kg ТТ пембролизумаб на всеки 3 седмици, в клинични проучвания. При тази популация пациенти, най-честите нежелани реакции са анемия (52%), гадене (52%), умора (35%), диария (33%), запек (32%), повръщане (28%), намален апетит (28%), намален брой неутрофили (27%) и неутропения (25%). Случаите с нежелани реакции от степен 3-5 при пациенти с NSCLC са 69% при комбинирано лечение с пембролизумаб и 61% при химиотерапия самостоятелно при пациенти с HNSCC са 85% при комбинирано лечение с пембролизумаб и 84% при химиотерапия плюс цетуксимаб, при пациенти с езофагеален карцином са 86% при комбинирано лечение с пембролизумаб и 83% при химиотерапия самостоятелно, при пациенти с TNBC са 80% при комбинирано лечение с пембролизумаб и 77% при химиотерапия самостоятелно, при пациенти с цервикален карцином са 82% при комбинирано лечение с пембролизумаб и 75% при химиотерапия, със или без бевацизумаб, при пациенти с карцином на стомаха са 74% при комбинирано лечение с пембролизумаб (химиотерапия със или без трастузумаб) и 68% при химиотерапия със или без трастузумаб, а при пациенти с карцином на жлъчните пътища са 85% при комбинирано лечение с пембролизумаб и 84% при химиотерапия самостоятелно.

##### Пембролизумаб в комбинация с инхибитор на тирозинкиназата (ИТК) (вж. точка 4.2)

Когато пембролизумаб се прилага в комбинация с акситиниб или ленватиниб, вижте КХП на акситиниб или ленватиниб преди да започнете лечението. За допълнителна информация относно безопасността на ленватиниб, свързана с авансирал RSC, вижте КХП на Kisplux и за



авансирал ЕС вижте КХП на Lenvima. За допълнителна информация относно безопасността на акситиниб по отношение на повишени чернодробни ензими, вижте също точка 4.4.

Безопасността на пембролизумаб в комбинация с акситиниб или ленватиниб при авансирал RCC и в комбинация с ленватиниб при авансирал ЕС е оценена при общо 1 456 пациенти с авансирал RCC или авансирал ЕС, получаващи 200 mg пембролизумаб на всеки 3 седмици или с акситиниб 5 mg два пъти дневно, или с ленватиниб 20 mg веднъж дневно в клинични проучвания, както е подходящо. При тези популации пациенти, най-честите нежелани реакции са диария (58%), хипертония (54%), хипотиреоидизъм (46%), умора (41%), понижен апетит (40%), гадене (40%), артралгия (30%), повръщане (28%), понижаване на теллото (28%), дисфония (28%), коремна болка (28%), протеинурия (27%), синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (26%), обрив (26%), стоматит (25%), запек (25%), мускулно-скелетна болка (23%), главоболие (23%) и кашлица (21%). Нежеланите реакции Степен 3-5 при пациенти с RCC са 80% при пембролизумаб в комбинация или с акситиниб, или с ленватиниб и 71% при сунитиниб самостоятелно. При пациенти с ЕС, нежеланите реакции Степен 3-5 са 89% при пембролизумаб в комбинация с ленватиниб и 73% при химиотерапия самостоятелно.

#### Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клинични проучвания на пембролизумаб като монотерапия или в комбинация с химиотерапия, или други противотуморни лекарства, или съобщени от постмаркетинговата употреба на пембролизумаб, са изброени в Таблица 2. Реакциите са представени по системно-органен клас и по честота. Честотите се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест. Нежелани реакции, за които е известно че възникват при приложение на пембролизумаб или компонентите на комбинираната терапия, приложени самостоятелно, може да възникнат и при приложение на тези лекарствени продукти в комбинация, дори ако тези реакции не са съобщени при клинични проучвания с комбинирана терапия.

За допълнителна информация относно безопасността при приложение на пембролизумаб в комбинация, вижте КХП на съответните компоненти на комбинираната терапия.

**Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с пембролизумаб<sup>†</sup>**

	Монотерапия	В комбинация с химиотерапия	В комбинация с акситиниб или ленватиниб
<b>Инфекции и инфестации</b>			
Много чести			инфекция на пикочните пътища
Чести	пневмония	пневмония	пневмония
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
Много чести	анемия	анемия, неутропения, тромбоцитопения	анемия
Чести	тромбоцитопения, неутропения, лимфопения	фебрилна неутропения, левкопения, лимфопения	неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, левкопения
Нечести	левкопения, имунна тромбоцитопения, еозинофилия	еозинофилия	еозинофилия

	<b>Монотерапия</b>	<b>В комбинация с химиотерапия</b>	<b>В комбинация с акситиниб или ленватиниб</b>
Редки	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, хемолитична анемия, придобита (чиста) аплазия на еритроцитите	хемолитична анемия, имунна тромбоцитопения	
<b>Нарушения на имунната система</b>			
Чести	реакция, свързана с инфузията*	реакция, свързана с инфузията*	реакция, свързана с инфузията*
Нечести	саркоидоза*		
Редки		саркоидоза	
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантиран солиден орган		
<b>Нарушения на ендокринната система</b>			
Много чести	хипотиреозидизъм*	хипотиреозидизъм*	хипотиреозидизъм
Чести	хипертиреозидизъм	адренална недостатъчност*, тиреозидит*, хипертиреозидизъм*	адренална недостатъчност*, хипертиреозидизъм, тиреозидит*
Нечести	адренална недостатъчност*, хипофизит*, тиреозидит*	хипофизит*	хипофизит*
Редки	хипопаратиреозидизъм	хипопаратиреозидизъм	хипопаратиреозидизъм
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Много чести	намален апетит	хипокалиемия, намален апетит	намален апетит
Чести	хипонатриемия, хипокалиемия, хипокалциемия	хипонатриемия, хипокалциемия	хипонатриемия, хипокалиемия, хипокалциемия
Нечести	захарен диабет тип 1*	захарен диабет тип 1*	захарен диабет тип 1*
<b>Психични нарушения</b>			
Много чести		безсъние	
Чести	безсъние		безсъние
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Много чести	главоболие	периферна невропатия, главоболие	главоболие, дисгеузия
Чести	замаяност, периферна невропатия, летаргия, дисгеузия	замаяност, дисгеузия, летаргия	замаяност, периферна невропатия, летаргия
Нечести	миастенен синдром*, епилепсия	енцефалит*, епилепсия	миастенен синдром*, енцефалит*

	<b>Монотерапия</b>	<b>В комбинация с химиотерапия</b>	<b>В комбинация с акситиниб или ленватиниб</b>
Редки	синдром на Guillain-Barré*, енцефалит*, миелит*, възпаление на зрителния нерв, менингит (асептичен)*	миастенен синдром, синдром на Guillain-Barré*, възпаление на зрителния нерв	възпаление на зрителния нерв
<b>Нарушения на очите</b>			
Чести	сухо око	сухо око	сухо око
Нечести	увеит*		увеит*
Редки	синдром на Vogt-Koyanagi-Harada	увеит*	синдром на Vogt-Koyanagi-Harada
<b>Сърдечни нарушения</b>			
Чести	сърдечна аритмия‡ (включително предсърдно мъждене)	сърдечна аритмия‡ (включително предсърдно мъждене)	сърдечна аритмия‡ (включително предсърдно мъждене)
Нечести	миокардит, перикардна ефузия, перикардит	миокардит*, перикардна ефузия, перикардит	миокардит, перикардна ефузия
<b>Съдови нарушения</b>			
Много чести			хипертония
Чести	хипертония	хипертония	
Нечести		васкулит*	васкулит*
Редки	васкулит*		
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
Много чести	диспнея, кашлица	диспнея, кашлица	диспнея, кашлица
Чести	пневмонит*	пневмонит*	пневмонит*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
Много чести	диария, коремна болка*, гадене, повръщане, запек	диария, повръщане, гадене, коремна болка*, запек	диария, коремна болка*, гадене, повръщане, запек
Чести	колит*, сухота в устата	колит*, гастрит*, сухота в устата	колит*, панкреатит*, гастрит*, сухота в устата
Нечести	панкреатит*, гастрит*, стомашно-чревна улцерация*	панкреатит*, стомашно-чревна улцерация*	стомашно-чревна улцерация*
Редки	перфорация на тънките черва	перфорация на тънките черва	перфорация на тънките черва
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			
Чести	хепатит*	хепатит*	хепатит*
Редки	склерозиращ холангит	склерозиращ холангит*	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
Много чести	пруритус*, обрив*	алопеция, пруритус*, обрив*	обрив*, пруритус*

	<b>Монотерапия</b>	<b>В комбинация с химиотерапия</b>	<b>В комбинация с акситиниб или ленватиниб</b>
Чести	тежки кожни реакции*, еритема, дерматит, суха кожа, витилиго*, екзема, алопеция, акнеiformен дерматит	тежки кожни реакции*, еритема, дерматит, суха кожа, акнеiformен дерматит, екзема	тежки кожни реакции*, дерматит, суха кожа, еритема, акнеiformен дерматит, алопеция
Нечести	псориазис, лихеноидна кератоза*, папули, промени в цвета на косата	псориазис, витилиго*, папули	екзема, лихеноидна кератоза*, псориазис, витилиго*, папули, промени в цвета на косата
Редки	синдром на Stevens-Johnson, нодозен еритем, токсична епидермална некролиза	синдром на Stevens-Johnson, лихеноидна кератоза*, нодозен еритем, промени в цвета на косата	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
Много чести	мускулно-скелетна болка*, артралгия	мускулно-скелетна болка*, артралгия	артралгия, мускулно-скелетна болка*, миозит*, болка в крайниците
Чести	миозит*, болка в крайниците, артрит*	миозит*, болка в крайниците, артрит*	артрит*
Нечести	теносиновит*	теносиновит*	теносиновит*
Редки	Синдром на Sjogren	Синдром на Sjogren	Синдром на Sjogren
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
Чести		остро бъбречно увреждане	нефрит*
Нечести	нефрит*	нефрит*, неинфекциозен цистит	
Редки	неинфекциозен цистит		неинфекциозен цистит
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
Много чести	умора, астения, оток*, пирексия	умора, астения, пирексия	умора, астения, оток*, пирексия
Чести	грипоподобно заболяване, втрисане	оток*, грипоподобно заболяване, втрисане	грипоподобно заболяване, втрисане
<b>Изследвания</b>			
Много чести		повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза	повишена липаза, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишен креатинин в кръвта

	<b>Монотерапия</b>	<b>В комбинация с химиотерапия</b>	<b>В комбинация с акситиниб или ленватиниб</b>
Чести	повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, хиперкалциемия, повишен билирубин в кръвта, повишен креатинин в кръвта	повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен креатинин в кръвта, хиперкалциемия	повишена амилаза, повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, хиперкалциемия
Нечести	повишена амилаза	повишена амилаза	

<sup>†</sup>Честотите на нежеланите реакции, посочени в Таблица 2, може да не са изцяло свързани с пембролизумаб, приложен самостоятелно, а може да са следствие на основното заболяване или на други лекарствени продукти, приложени в комбинация.

<sup>‡</sup>Въз основа на стандартно запитване, включващо брадиаритмии и тахиаритмии.

\*Следните термини представляват група от свързани събития, които описват по-скоро заболяване, отколкото единично събитие:

- реакция, свързана с инфузията (свръхчувствителност към лекарствения продукт, анафилактична реакция, анафилактична реакция, свръхчувствителност, реакция на свръхчувствителност, свързана с инфузията, синдром на освобождаване на цитокини и серумна болест)
- саркоидоза (кожна саркоидоза и белодробна саркоидоза)
- хипотиреоидизъм (микседем, имуномедиран хипотиреоидизъм и автоимунен хипотиреоидизъм)
- адренална недостатъчност (болест на Addison, остра адренална недостатъчност и вторична адренална недостатъчност)
- тиреоидит (автоимунен тиреоидит, безболков („тих“) тиреоидит, тиреоидно нарушение, остър тиреоидит и имуномедиран тиреоидит)
- хипертиреоидизъм (Базедова болест)
- хипофизит (хипопитуитаризъм и лимфоцитен хипофизит)
- захарен диабет тип 1 (диабетна кетоацидоза)
- миастенен синдром (миастения гравис, включително ексацербация)
- енцефалит (автоимунен енцефалит и неинфекциозен енцефалит)
- синдром на Guillain-Barré (аксонална невропатия и демиелинизираща полиневропатия)
- миелит (включително трансверзален миелит)
- асептичен менингит (менингит и неинфекциозен менингит)
- увеит (хориоретинит, ирит и иридоциклит)
- миокардит (автоимунен миокардит)
- васкулит (васкулит на централната нервна система, аортит и гигантоклетъчен артериит)
- пневмонит (интерстициална белодробна болест, организираща пневмония, имуномедиран пневмонит, имуномедирано белодробно заболяване и автоимунно белодробно заболяване)
- коремна болка (коремна дискомфорт, болка в горната част на корема и болка в долната част на корема)
- колит (микроскопски колит, ентероколит, хеморагичен ентероколит, автоимунен колит и имуномедиран ентероколит)
- гастрит (ерозивен гастрит и хеморагичен гастрит)
- панкреатит (автоимунен панкреатит, остър панкреатит и имуномедиран панкреатит)
- стомашно-чревна улцерация (стомашна язва и дуоденална язва)
- хепатит (автоимунен хепатит, имуномедиран хепатит, предизвикано от лекарството чернодробно увреждане и остър хепатит)
- склерозиращ холангит (имуномедиран холангит)
- пруритус (уртикария, папулозна уртикария и сърбеж на гениталиите)
- обрив (еритематозен обрив, макуларен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, везикулозен обрив и генитален обрив)
- тежки кожни реакции (ексфолиативен обрив, пемфигус и степен  $\geq 3$  на следните: кожен васкулит, булозен дерматит, ексфолиативен дерматит, ексфолиативен генерализиран дерматит, еритема мултиформе, лихен планус, орален лихен планус, пемфигоид, пруритус, генитален пруритус, обрив, еритематозен обрив, макуло-папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, некроза на кожата и токсичен кожен обрив)
- витилиго (депигментация на кожата, хипопигментация на кожата и хипопигментация на клепачите)
- лихеноидна кератоза (лихен планус и лихен склерозус)
- мускулно-скелетна болка (мускулно-скелетен дискомфорт, болка в гърба, мускулно-скелетна скованост, мускулно-скелетна болка в гърдите и тортиколиз)
- миозит (миалгия, миопатия, некротизиращ миозит, ревматична полимиалгия и рабдомиолиза)
- артрит (подуване на ставите, полиартрит, ставен излив, автоимунен артрит и имуномедиран артрит)
- теносиновит (тендонит, синовит и болки в сухожилията)

- нефрит (автоимунен нефрит, имуномедиран нефрит, тубулоинтерстициален нефрит и бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност или остро бъбречно увреждане с доказателство за нефрит, нефротичен синдром, гломерулонефрит, мембранозен гломерулонефрит и остър гломерулонефрит)
- оток (периферен оток, генерализиран оток, натоваарване с течности, задържане на течности, оток на клепачите и оток на устните, оток на лицето, локализиран оток и периорбитален оток)

#### Описание на избрани нежелани реакции

Данните за следните имуномедирани нежелани реакции са базирани на пациентите, които са получавали пембролизумаб като четири дози (2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици, 10 mg/kg ТТ на всеки 2 или 3 седмици, или 200 mg на всеки 3 седмици) в клинични проучвания (вж. точка 5.1). Насоките за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

#### Имуномедишрани нежелани реакции (вж. точка 4.4)

##### *Имуномедишран пневмонит*

Пневмонит възниква при 324 (4,2 %) пациенти, включително случаи степен 2, 3, 4 или 5 съответно при 143 (1,9%) и 81 (1,1%), 19 (0,2%) и 9 (0,1%) пациенти, получаващи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на пневмонит е 3,9 месеца (диапазон: от 2 дни до 27,2 месеца). Медианата на продължителност е 2,0 месеца (диапазон: от 1 ден до 51,0+ месеца). Пневмонит възниква по-често при пациенти с анамнеза за предходна торакална лъчетерапия (8,1%) в сравнение с пациенти, които не са получили предходна торакална лъчетерапия (3,9%). Пневмонитът води до преустановяване на прилагането на пембролизумаб при 131 (1,7%) пациенти. Пневмонитът отшумява при 196 пациенти, като при 6 пациенти има последствия.

При пациенти с NSCLC пневмонит възниква при 230 (6,1%), включително случаи степен 2, 3, 4 или 5 съответно при 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) и 10 (0,3%). При пациенти с локално авансирал или метастатичен NSCLC пневмонит възниква при 8,9% с анамнеза за предходна торакална лъчетерапия. При пациенти с cHL честотата на пневмонит (всички степени) варира от 5,2% до 10,8% при пациентите с cHL, съответно в KEYNOTE-087 (n=210) и KEYNOTE-204 (n=148).

##### *Имуномедишран колит*

Колит възниква при 158 (2,1%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 49 (0,6%), 82 (1,1%) и 6 (0,1%) пациенти, получаващи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на колит е 4,3 месеца (диапазон: от 2 дни до 24,3 месеца). Медианата на продължителност е 1,1 месеца (диапазон: от 1 ден до 45,2 месеца). Колитът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 48 (0,6%) пациенти. Колитът отшумява при 132 пациенти, като при 2 пациенти има последствия. При пациенти с CRC, лекувани с пембролизумаб като монотерапия (n=153), честотата на колит е 6,5% (всички степени) с 2,0% степен 3 и 1,3% степен 4.

##### *Имуномедишран хепатит*

Хепатит възниква при 80 (1,0%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 12 (0,2%), 55 (0,7%) и 8 (0,1%) пациенти, получаващи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хепатит е 3,5 месеца (диапазон: от 8 дни до 26,3 месеца). Медианата на продължителност е 1,3 месеца (диапазон: от 1 ден до 29,0+ месеца). Хепатитът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 37 (0,5%) пациенти. Хепатитът отшумява при 60 пациенти.

##### *Имуномедишран нефрит*

Нефрит възниква при 37 (0,5%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 11 (0,1%) пациенти, 19 (0,2%) пациенти и 2 (<0,1%) пациенти, получаващи пембролизумаб като монотерапия. Медианата на времето до възникване на нефрит е 4,2 месеца (диапазон: от 12 дни до 21,4 месеца). Медианата на продължителност е 3,3 месеца (диапазон: от 6 дни до 28,2+ месеца). Нефритът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 17 (0,2%) пациенти. Нефритът отшумява при 25 пациенти, като при 5 пациенти има последствия. При пациенти с несквамозен NSCLC, лекувани с пембролизумаб, в комбинация с

пеметрексед и химиотерапия с платина (n=488), честотата на нефрит е 1,4% (всички степени) с 0,8% степен 3 и 0,4% степен 4.

#### *Имуномедицирани ендокринопатии*

Адренална недостатъчност възниква при 74 (1,0%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4 съответно при 34 (0,4%), 31 (0,4%) и 4 (0,1%) пациенти, получаващи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на адренална недостатъчност е 5,4 месеца (диапазон: 1 ден до 23,7 месеца). Медианата на продължителност не е достигната (диапазон: 3 дни до 40,1+ месеца). Адреналната недостатъчност води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 13 (0,2%) пациенти. Адреналната недостатъчност отшумява при 28 пациенти, като при 11 пациенти има последствия.

Хипофизит възниква при 52 (0,7%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 23 (0,3%) пациенти, 24 (0,3%) пациенти и 1 (<0,1%) пациент, получаващи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хипофизит е 5,9 месеца (диапазон: от 1 ден до 17,7 месеца). Медианата на продължителност е 3,6 месеца (диапазон: от 3 дни до 48,1+ месеца). Хипофизитът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 14 (0,2%) пациенти. Хипофизитът отшумява при 23 пациенти, като при 8 пациенти има последствия.

Хипертиреоидизъм възниква при 394 (5,2%) пациенти, включително случаи степен 2 или 3, съответно при 108 (1,4%) и 9 (0,1%) пациенти, получаващи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хипертиреоидизъм е 1,4 месеца (диапазон: от 1 ден до 23,2 месеца). Медианата на продължителност е 1,6 месеца (диапазон: от 4 дни до 43,1+ месеца). Хипертиреоидизмът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 4 (0,1%) пациенти. Хипертиреоидизмът отшумява при 326 (82,7%) пациенти, като при 11 пациенти има последствия. При адювантно лечение на пациенти с меланом, NSCLC и RCC с пембролизумаб като монотерапия (n=2 060), честотата на хипертиреоидизъм е 11,0%, като по-голямата част са от Степен 1 или 2.

Хипотиреоидизъм възниква при 939 (12,3%) пациенти, включително случаи степен 2 или 3, съответно при 687 (9,0%) и 8 (0,1%) пациенти, получаващи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хипотиреоидизъм е 3,4 месеца (диапазон: от 1 ден до 25,9 месеца). Медианата на продължителност не е достигната (диапазон: от 2 дни до 63,0+ месеца). Хипотиреоидизмът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 6 (0,1%) пациенти. Хипотиреоидизмът отшумява при 216 (23,0%) пациенти, като при 16 пациенти има последствия. При пациенти с cHL (n= 389) честотата на хипотиреоидизъм е 17%, всички от които са степен 1 или 2. При пациенти с HNSCC, лекувани с пембролизумаб като монотерапия (n=909), честотата на хипотиреоидизъм е 16,1% (всички степени) като 0,3% е степен 3. При пациенти с HNSCC, лекувани с пембролизумаб, в комбинация с химиотерапия с платина и 5-FU (n=276), честотата на хипотиреоидизъм е 15,2%, като всички случаи са от степен 1 или 2. При пациенти, лекувани с пембролизумаб, в комбинация с акситиниб или ленватиниб (n=1 456), честотата на хипотиреоидизъм е 46,2% (всички степени) с 0,8% Степен 3 или 4. При адювантно лечение на пациенти с меланом, NSCLC и RCC с пембролизумаб като монотерапия (n=2 060), честотата на хипотиреоидизъм е 18,5%, като по-голямата част са от Степен 1 или 2.

#### *Имуномедицирани кожни нежелани реакции*

Имуномедицирани тежки кожни реакции са наблюдавани при 130 (1,7%) пациенти, включително случаи степен 2, 3, 4 или 5, съответно при 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) и 1 (< 0,1%) пациенти, получаващи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на тежки кожни реакции е 2,8 месеца (диапазон: от 2 дни до 25,5 месеца). Медианата на продължителност е 1,9 месеца (диапазон: от 1 ден до 47,1+ месеца). Тежките кожни реакции водят до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 18 (0,2%) пациенти. Тежките кожни реакции отшумяват при 95 пациенти, като при 2 пациенти има последствия.

Наблюдавани са редки случаи на SJS и TEN, някои от които с летален изход (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Усложнения при аlogenна HSCT при cHL

От 14 пациенти в KEYNOTE-013, които след лечение с пембролизумаб са подложени на аlogenна HSCT, 6 пациенти съобщават за остра GVHD и 1 пациент съобщава за хронична GVHD, като при нито един от тях не е завършила летално. Двама пациенти са развили чернодробна VOD, като при един е завършила летално. Един пациент е развил синдром на присаждане след трансплантация.

От 32 пациенти в KEYNOTE-087, които след лечение с пембролизумаб са подложени на аlogenна HSCT, 16 пациенти съобщават за остра GVHD и 7 пациенти съобщават за хронична GVHD, като при двама е завършила летално. Нито един пациент не развива чернодробна VOD. Нито един пациент не развива синдром на присаждане след трансплантация.

От 14 пациенти в KEYNOTE-204, които след лечение с пембролизумаб са подложени на аlogenна HSCT, 8 пациенти съобщават за остра GVHD и 3 пациенти съобщават за хронична GVHD, като при нито един от тях не е завършила летално. Нито един пациент не развива чернодробна VOD. Един пациент е развил синдром на присаждане след трансплантация.

### Повишени чернодробни ензими, когато пембролизумаб се комбинира с акситиниб при RCC

В клинично проучване на предходно нелекувани пациенти с RCC, получаващи пембролизумаб в комбинация с акситиниб, се наблюдава по-висока от очакваната честота на повишени АЛАТ (20%) и повишени АСАТ (13%) Степен 3 и 4. Медианата на времето до появата на повишени АЛАТ е 2,3 месеца (диапазон: 7 дни до 19,8 месеца). При пациенти с АЛАТ  $\geq 3$  пъти ГГН (Степен 2-4, n=116), АЛАТ намалява до Степен 0-1 при 94%. Петдесет и девет процента от пациентите с повишени АЛАТ получават системни кортикостероиди. От пациентите, които се възстановяват, 92 (84%) са повторно лекувани или с пембролизумаб (3%) или с акситиниб (31%) като монотерапия, или с двете (50%). От тези пациенти, 55% нямат повторно повишаванена АЛАТ > 3 пъти ГГН, а от пациентите с повторна поява на АЛАТ > 3 пъти ГГН, всички се възстановяват. Няма чернодробни събития Степен 5.

### Отклонения в лабораторните показатели

При пациенти, лекувани с пембролизумаб като монотерапия, процентът на пациентите, при които се наблюдава промяна от изходно ниво до Степен 3 или 4 отклонение на лабораторните показатели е както следва: 9,4% с понижени лимфоцити, 7,4% с понижен натрий, 5,8% с понижен хемоглобин, 5,3% с понижен фосфат, 5,3% с повишена глюкоза, 3,3% с повишен АЛАТ, 3,1% с повишена АСАТ, 2,6% с повишена алкална фосфатаза, 2,3% с понижен калий, 2,1% с повишен калий, 1,9% с понижени неутрофили, 1,8% с понижен брой тромбоцити, 1,8% с повишен калций, 1,7% с повишен билирубин, 1,5% с понижен калций, 1,4% с понижен албумин, 1,3% с повишен креатинин, 1,2% с понижена глюкоза, 0,8% с понижени левкоцити, 0,7% с повишен магнезий, 0,5% с повишен натрий, 0,4% с повишен хемоглобин и 0,2% с понижен магнезий.

При пациенти, лекувани с пембролизумаб в комбинация с химиотерапия, процентът на пациентите, при които се наблюдава промяна от изходно ниво до Степен 3 или 4 отклонение на лабораторните показатели е както следва: 39,9% с понижени неутрофили, 25,5% с понижени лимфоцити, 23,3% с понижени левкоцити, 20,8% с понижен хемоглобин, 13,7% с понижен брой тромбоцити, 10,4% с понижен натрий, 7,7% с понижен калий, 7,3% с понижен фосфат, 5,7% с повишена АЛАТ, 5,5% с повишена глюкоза, 5,3% с повишена АСАТ, 3,6% с повишен билирубин, 3,5% с понижен калций, 3,4% с повишен калий, 3,1% с повишен креатинин, 2,8% с повишена алкална фосфатаза, 2,6% с понижен албумин, 1,7% с повишен калций, 1,0% с понижена глюкоза, 0,5% с повишен натрий и 0,1% с повишен хемоглобин.

При пациенти, лекувани с пембролизумаб в комбинация с акситиниб или ленватиниб, процентът на пациентите, при които се наблюдава промяна от изходно ниво до Степен 3 или 4 отклонение на лабораторните показатели е както следва: 23,0% с повишена липаза (не е измерена при пациенти на лечение с пембролизумаб и акситиниб), 12,0% с понижени лимфоцити, 11,4% с понижен натрий, 11,2% с повишена амилаза, 11,2% с повишени триглицериди, 10,4% с повишена АЛАТ, 8,9% с повишена АСАТ, 7,8% с повишена глюкоза,



6,8% с понижен фосфат, 6,1% с понижен калий, 5,1% с повишен калий, 4,5% с повишен холестерол, 4,4% с повишен креатинин, 4,2% с понижен хемоглобин, 4,0% с понижен магнезий, 3,5% с понижени неутрофили, 3,1% с повишена алкална фосфатаза, 3,0% с понижени тромбоцити, 2,8% с повишен билирубин, 2,2% с понижен калций, 1,7% с понижени бели кръвни клетки, 1,6% с повишен магнезий, 1,5% с повишено протромбиново време, 1,4% с понижена глюкоза, 1,2% с понижен албумин, 1,2% с повишен калций, 0,4% с повишен натрий и 0,1% с повишен хемоглобин.

#### Имуногенност

В клинични проучвания при пациенти, лекувани с пембролизумаб като монотерапия с доза 2 mg/kg ТТ на всеки три седмици, 200 mg на всеки три седмици или 10 mg/kg ТТ на всеки две или три седмици, 36 (1,8%) от 2 034, подлежащи на оценка пациенти, имат положителни резултати от тестовете за възникващи в хода на лечението антитела към пембролизумаб, от които 9 (0,4%) пациенти имат неутрализиращи антитела срещу пембролизумаб. Липсват доказателства за променен фармакокинетичен профил или профил на безопасност при развитие на свързващи или неутрализиращи анти-пембролизумаб антитела.

#### Педиатрична популация

Безопасността на пембролизумаб като монотерапия е оценена при 161 педиатрични пациенти на възраст 9 месеца до 17 години с авансирал меланом, лимфом или авансирани, рецидивиращи или рефрактерни солидни тумори, положителни за PD-L1 при доза 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици в проучването KEYNOTE-051 фаза I/II. Популацията с cHL (n=22) включва пациенти на възраст от 11 до 17 години. Профилът на безопасност при педиатрични пациенти е като цяло подобен на този, наблюдаван при възрастни, лекувани с пембролизумаб. Най-честите нежелани реакции (съобщени при поне 20% от педиатричните пациенти) са пирексия (33%), повръщане (30%), главоболие (26%), коремна болка (22%), анемия (21%), кашлица (21%) и запек (20%). По-голямата част от съобщените нежелани реакции при монотерапия са с тежест степени 1 или 2. Седемдесет и шест (47,2%) пациенти имат 1 или повече нежелани реакции степен 3 до 5, от които 5 (3,1%) пациенти са имали 1 или повече нежелани реакции, в резултат на което умират. Честотите са въз основа на всички съобщени нежелани лекарствени реакции, независимо от оценката на изследователя за причинно-следствената връзка. Понастоящем не са налични дългосрочни данни за безопасност за пембролизумаб при адювантно лечение на юноши с меланом стадий IIB, IIC и III.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Липсва информация относно предозиране с пембролизумаб.

В случай на предозиране пациентите трябва внимателно да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се проведе подходящо симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, PD-1/PDL-1 (протеин 1/лиганд 1 на програмираната клетъчна смърт) инхибитори. АТС код: L01FF02

### Механизъм на действие

KEYTRUDA представлява хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва към рецептор-1 на програмираната клетъчна смърт (PD-1) и блокира неговото взаимодействие с PD-L1 и PD-L2 лигандите. Рецепторът PD-1 е негативен регулатор на активността на Т-клетките, включен в контрола на Т-клетъчния имунен отговор. KEYTRUDA потенцира Т-клетъчните отговори, включително антитуморните отговори чрез блокиране на свързването на PD-1 с PD-L1 и PD-L2, които се експресират от антиген-представящите клетки и може да бъдат експресирани от туморни или други клетки в туморната микросреда.

Антиангиогенният ефект на ленватиниб (инхибитор на редица тирозинкинази) в комбинация с имуностимулиращия ефект на пембролизумаб (анти-PD-1) води до туморна микросреда с висока Т-клетъчна активация, за преодоляване на първичната и придобитата резистентност към имунотерапията и може да подобри туморните отговори в сравнение с всяка от терапиите, приложена самостоятелно. В предклинични модели при мишки PD-1 плюс TKI инхибитори демонстрират повишено антитуморно действие в сравнение с всяко от средствата поотделно.

### Клинична ефикасност и безопасност

Приложението на пембролизумаб в дози 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици, 10 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици и 10 mg/kg ТТ на всеки 2 седмици е оценено в клинични проучвания за меланом или предходно лекуван NSCLC. Въз основа на моделиране и симулация на зависимостта доза/експозиция за ефикасността и безопасността на пембролизумаб, няма клинично значими разлики по отношение на ефикасността или безопасността между приложените дози от 200 mg на всеки 3 седмици, 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици и 400 mg на всеки 6 седмици (вж. точка 4.2).

### Меланом

#### KEYNOTE-006: Контролирано проучване при пациенти с меланом без предшестващо лечение с ипилимумаб

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са проучени в KEYNOTE-006 – многоцентрово, отворено, контролирано проучване фаза III за лечение на авансирал меланом при пациенти без предшестващо лечение с ипилимумаб. Пациентите са рандомизирани (1:1:1) да получават пембролизумаб 10 mg/kg ТТ на всеки 2 (n=279) или 3 седмици (n=277) или ипилимумаб 3 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици (n=278). Не се изисква пациентите с меланом с BRAF V600E мутация да са били на предходна терапия с BRAF инхибитор.

Пациентите са лекувани с пембролизумаб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресията на заболяването. Оценка на състоянието на тумора се извършва на седмица 12, след това на всеки 6 седмици до седмица 48, след което оценка се извършва на всеки 12 седмици.

От 834 пациенти 60% са от мъжки пол, 44% са на възраст  $\geq 65$  години (медианата на възрастта е 62 години [диапазон: 18 – 89 години]) и 98% са от бялата раса. Шестдесет и пет процента от пациентите са със стадий M1c, 9% имат анамнеза за метастази в мозъка, 66% не са подлагани и 34% са били подложени на една предходна терапия. Тридесет и един процента имат функционален статус по ECOG 1, 69% имат функционален статус по ECOG 0 и 32% имат повишена LDH. BRAF мутации са съобщени при 302 (36%) пациенти. От пациентите с тумори с BRAF мутации 139 (46%) са лекувани по-рано с BRAF инхибитор.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са преживяемост без прогресия (ПБП, оценена чрез преглед на Интегрирана радиологична и онкологична оценка [Integrated Radiology and Oncology Assessment, IRO] с помощта на Критерии за оценка на отговора при солидни тумори [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST], версия 1.1) и обща преживяемост (ОП). Вторичните измерители на резултата за ефикасност са честота на обективен отговор (ЧОО) и продължителност на отговора. Таблица 3 обобщава ключовите измерители за ефикасност при пациенти без предшестващо лечение с ипилимумаб при окончателния анализ,

извършен след най-малко 21 месеца на проследяване. Кривите на Kaplan-Meier за ОП и ПБП, въз основа на окончателния анализ са представени на Фигури 1 и 2.

**Таблица 3: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-006**

Крайна точка	Пембролизумаб 10 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици n=277	Пембролизумаб 10 mg/kg ТТ на всеки 2 седмици n=279	Ипилимумаб 3 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици n=278
<b>ОП</b>			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
р-стойност <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	Не е достигната (24; NA)	Не е достигната (22; NA)	16 (14; 22)
<b>ПБП</b>			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
р-стойност <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
<b>Най-добър обективен отговор</b>			
ЧОО % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Пълен отговор	13%	12%	5%
Частичен отговор	23%	25%	8%
<b>Продължителност на отговора<sup>‡</sup></b>			
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (2,0; 22,8+)	Не е достигната (1,8; 22,8+)	Не е достигната (1,1+; 23,8+)
% продължаващи на месец 18	68% <sup>§</sup>	71% <sup>§</sup>	70% <sup>§</sup>

\* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с ипилимумаб) въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

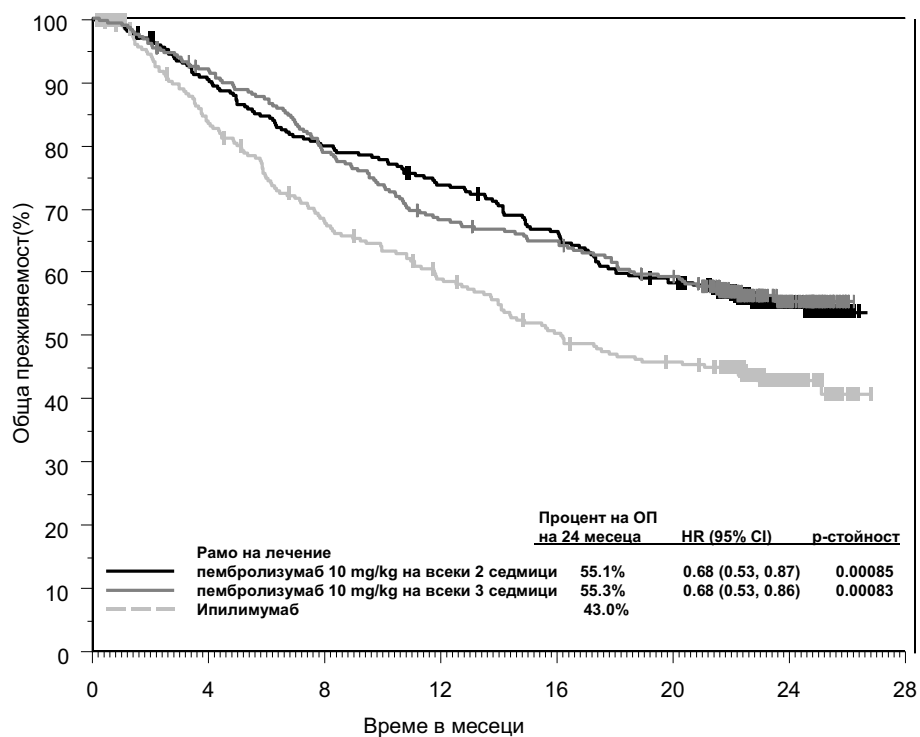
<sup>†</sup> Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

<sup>‡</sup> Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

<sup>§</sup> Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

NA = не е налично

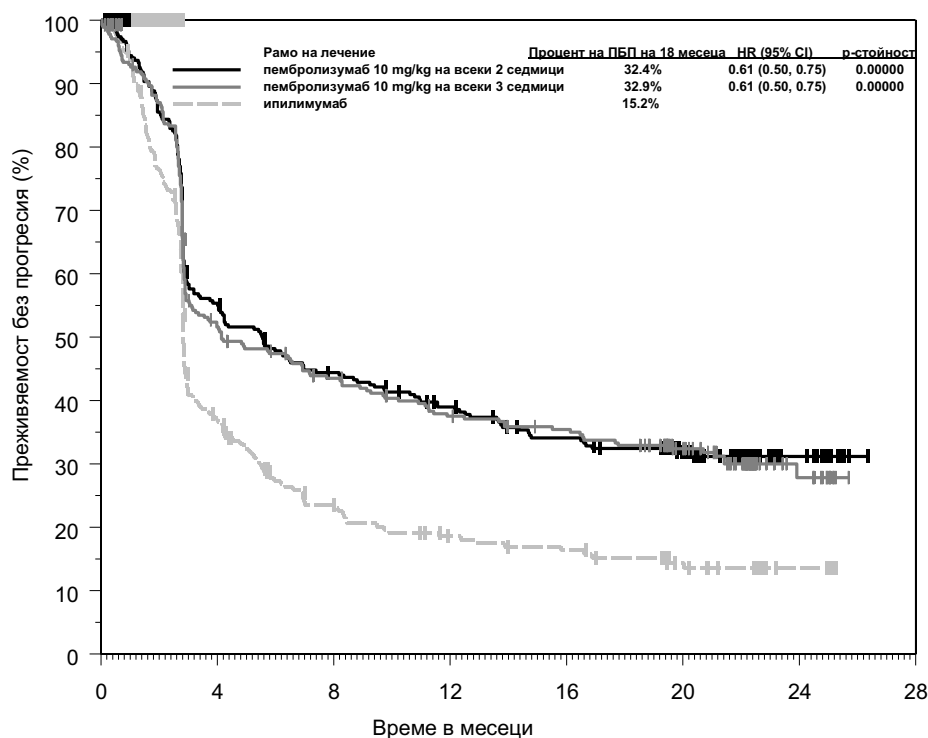
**Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-006 (intent-to-treat популация)**



Брой на пациентите в риск:

	0	4	8	12	16	20	24	28
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици :	279	249	221	202	176	156	44	0
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици :	277	251	215	184	174	156	43	0
ипилимуаб :	278	213	170	145	122	110	28	0

**Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в KEYNOTE-006 (intent-to-treat популация)**



Брой на пациентите в риск	0	4	8	12	16	20	24	28
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици	279	148	116	98	82	52	16	0
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици	277	136	111	91	84	60	13	0
ипилимумаб	278	88	48	34	29	16	5	0

**KEYNOTE-002: Контролирано проучване при пациенти с меланом, с предходно лечение с ипилимумаб**

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са проучени в KEYNOTE-002 – многоцентрово, двойносляпо, контролирано проучване за лечение на авансирал меланом при пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб, и, в случай че са положителни за BRAF V600 мутация, с BRAF инхибитор или MEK. Пациентите са рандомизирани (1:1:1) да получават пембролизумаб с доза 2 (n=180) или 10 mg/kg ТТ (n=181) на всеки 3 седмици или химиотерапия (n=179, включително дакарбазин, темозоломид, карбоплатин, паклитаксел или карбоплатин+паклитаксел). От проучването са изключени пациенти с аутоимунно заболяване или пациенти, приемащи имunosупресори. Допълнителните критерии за изключване са анамнеза за тежки или животозастрашаващи имуномедирирани нежелани реакции на лечението с ипилимумаб, определени като токсичност степен 4 или степен 3, налагаща лечение с кортикостероиди (с доза преднизон > 10 mg/ден или еквивалент) за повече от 12 седмици, продължаващи нежелани реакции ≥ степен 2 в резултат на предходно лечение с ипилимумаб, предходна тежка свръхчувствителност към други моноклонални антители, анамнеза за пневмонит или интерстициална белодробна болест, HIV, хепатит В или хепатит С инфекция и функционален статус по ECOG ≥ 2.

Пациентите са лекувани с пембролизумаб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресията на заболяването. Оценка на статуса на тумора се извършва в седмица 12, след това на всеки 6 седмици до седмица 48, след което оценка се извършва на всеки 12 седмици. Пациентите на химиотерапия, при които съгласно независимо потвърждение има прогресия на заболяването след първата планирана оценка, могат да преминат към прием на пембролизумаб 2 mg/kg ТТ или 10 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици при двойносляп метод.

От 540-те пациенти 61% са от мъжки пол, 43% са на възраст  $\geq 65$  години (медианата на възрастта е 62 години [диапазон: 15 - 89 години]) и 98% са от бялата раса. Осемдесет и два процента са със стадий М1с, 73% от пациентите са подложени на поне две и 32% от пациентите са подложени на три или повече предходни системни терапии за авансирал меланом. Четиридесет и пет процента имат функционален статус по ECOG 1, 40% имат повишена LDH и 23% имат тумор с BRAF мутация.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са ПБП, оценена чрез IRO с помощта на RECIST, версия 1.1 и ОП. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ЧОО и продължителност на отговора. Таблица 4 обобщава ключовите измерители за ефикасност при окончателния анализ при пациенти с предходно лечение с ипилимумаб, а кривите на Kaplan-Meier за ПБП са представени във Фигура 3. Двете терапевтични рамена на пембролизумаб превъзхождат химиотерапията по отношение на ПБП и няма разлика между дозите пембролизумаб. Няма статистически значима разлика между пембролизумаб и химиотерапията при окончателния анализ на ОП, който не е коригиран за потенциалните смущаващи ефекти при преминаване между рамената. От пациентите, рандомизирани в рамото на химиотерапия, 55% са прехвърлени и впоследствие им е приложено лечение с пембролизумаб.

**Таблица 4: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-002**

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици n=180	Пембролизумаб 10 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици n=181	Химиотерапия  n=179
<b>ПБП</b>			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-стойност <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
<b>ОП</b>			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-стойност <sup>†</sup>	0,1173	0,0106 <sup>‡</sup>	---
Медиана в месеци (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
<b>Най-добър обективен отговор</b>			
ЧОО % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Пълен отговор	3%	7%	0%
Частичен отговор	19%	20%	5%
<b>Продължителност на отговора<sup>§</sup></b>			
Медиана в месеци (диапазон)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Не е достигната (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% продължаващи на месец 12	73% <sup>¶</sup>	79% <sup>¶</sup>	0% <sup>¶</sup>

\* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

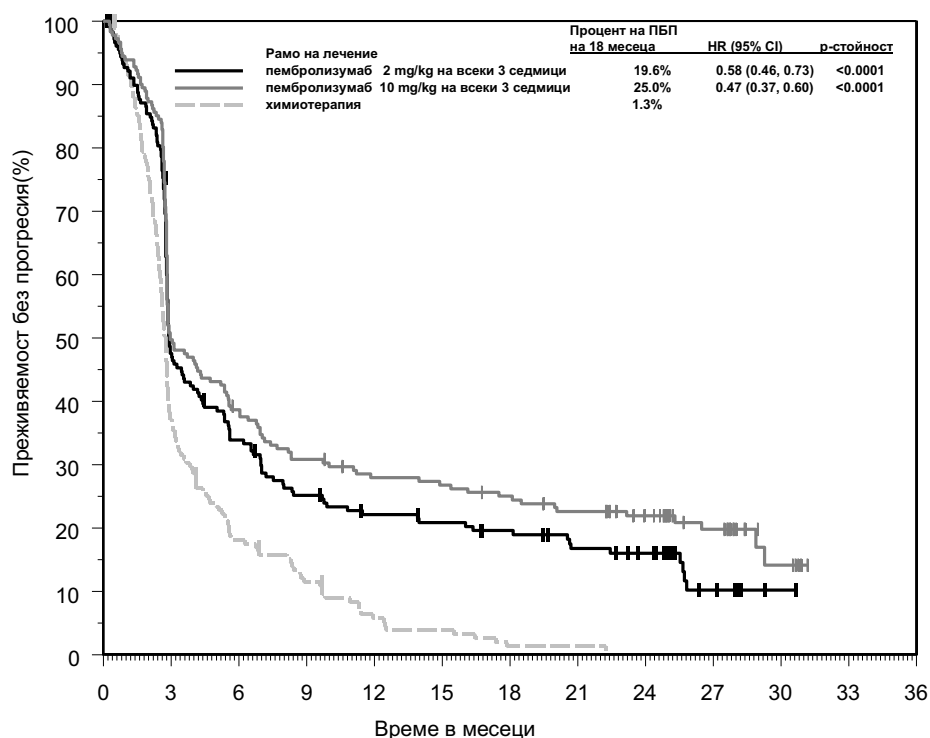
<sup>†</sup> Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

<sup>‡</sup> Не е статистически значима, след корекция за мултиплициране

<sup>§</sup> Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор от окончателния анализ

<sup>¶</sup> Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

**Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в KEYNOTE-002 (intent-to-treat популация)**



Брой на пациентите в риск

пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици:	180	59	36	29	19	1	0
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици:	181	69	48	42	30	5	0
химиотерапия:	179	31	9	2	1	0	0

**KEYNOTE-001: Отворено проучване при пациенти с меланом, без и с предшестващо лечение с ипилимумаб**

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб при пациенти с авансирал меланом са проучени в неконтролирано, отворено проучване KEYNOTE-001. Ефикасността е оценена при 276 пациенти от две отделни кохорти, едната от които включва пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб (и при положителни резултати за BRAF V600 мутация, с BRAF или MEK инхибитор) и друга, която включва пациенти, на които не е прилагано лечение с ипилимумаб. Пациентите са рандомизирани на пембролизумаб с доза 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици или 10 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици. Пациентите са лекувани с пембролизумаб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресията на заболяването. Критериите за изключване са сходни с тези в KEYNOTE-002.

От 89 пациенти, получаващи пембролизумаб 2 mg/kg ТТ, които по-рано са били лекувани с ипилимумаб, 53% са от мъжки пол и 33% са на възраст  $\geq 65$  години, като медианата на възрастта е 59 години (диапазон: 18 – 88 години). Всички пациенти, с изключение на двама, са от бялата раса. Осемдесет и четири процента са със стадий M1c и 8% от пациентите имат анамнеза за метастази в мозъка. Седемдесет процента са подложени на поне две и 35% от пациентите са подложени на три или повече предходни системни терапии за авансирал меланом. BRAF мутации са съобщени при 13% от популацията в проучването. Всички пациенти с тумори с BRAF мутации са лекувани по-рано с BRAF инхибитор.

От 51 пациенти, получаващи пембролизумаб 2 mg/kg ТТ, на които не е прилагано предшестващо лечение с ипилимумаб, 63% са от мъжки пол и 35% са на възраст  $\geq 65$  години, като медианата на възрастта е 60 години (диапазон: 35 – 80 години). Всички пациенти, с изключение на един, са от бялата раса. Шестдесет и три процента са със стадий M1c и 2% от

пациентите имат анамнеза за метастази в мозъка. Четиридесет и пет процента не са подлагани на предходни терапии за авансирал меланом. BRAF мутации са съобщени при 20 (39%) пациенти. От пациентите с тумори с BRAF мутации 10 (50%) са лекувани по-рано с BRAF инхибитор.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е ЧОО, съгласно оценка чрез независима проверка с помощта на RECIST 1.1. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са степен на контрол на заболяването (СКЗ; включително пълен отговор, частичен отговор и стабилно заболяване), продължителност на отговора, ПБП и ОП. Туморният отговор е оценяван на 12 седмични интервали. Таблица 5 обобщава ключовите измерители за ефикасност при пациенти, на които по-рано е прилагано или на които не е прилагано лечение с ипилимумаб, получаващи пембролизумаб в доза 2 mg/kg ТТ, въз основа на минимален период на проследяване от 30 месеца за всички пациенти.

**Таблица 5: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-001**

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици при пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб n=89	Пембролизумаб 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици при пациенти, на които не е прилагано лечение с ипилимумаб n=51
<b>Най-добър обективен отговор* съгласно IRO†</b>		
ЧОО % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Пълен отговор	7%	12%
Частичен отговор	19%	24%
Процент на контрол на заболяването %‡	48%	49%
<b>Продължителност на отговора§</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% продължаващи на месец 24¶	75%	71%
<b>ПБП</b>		
Медиана в месеци (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Процент на ПБП на месец 12	34%	38%
<b>ОП</b>		
Медиана в месеци (95% CI)	18,9 (11, не е налично)	28,0 (14, не е налично)
Процент на ОП на месец 24	44%	56%

\* Включва пациенти без измеримо заболяване на изходно ниво, съгласно независима рентгенологична оценка

† IRO = Интегрирана рентгенологична и онкологична оценка с помощта на RECIST 1.1

‡ Въз основа на най-добрия отговор, изразяващ се като стабилно заболяване или по-добър отговор

§ Въз основа на пациенти с потвърден чрез независим преглед отговор, започвайки от датата на първо документиране на отговора; n= 23 за пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб; n = 18 за пациенти без предшестващо лечение с ипилимумаб

¶ Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

Резултатите при пациентите с предшестващо лечение с ипилимумаб (n=84) и при пациентите без предшестващо лечение с ипилимумаб (n=52), които получават пембролизумаб 10 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици, са сходни с тези, наблюдавани при пациентите, получаващи пембролизумаб 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици.

#### Субпопулационни анализи

##### BRAF мутационен статус при меланом

Извършен е подгрупов анализ, като част от окончателния анализ, на пациентите в KEYNOTE-002, които имат BRAF див тип (n=414; 77%) или BRAF мутация с предходно BRAF лечение (n=126; 23%), както е обобщено в Таблица 6.



**Таблица 6: Резултати за ефикасност по BRAF мутационен статус в KEYNOTE-002**

Крайна точка	BRAF див тип		BRAF мутация с предходно BRAF лечение	
	Пембролизумаб 2 mg/kg TT на всеки 3 седмици (n=136)	Химиотерапия (n=137)	Пембролизумаб 2 mg/kg TT на всеки 3 седмици (n=44)	Химиотерапия (n=42)
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ЧОО %	26%	6%	9%	0%

\* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

Извършен е подгрупов анализ, като част от окончателния анализ, на пациентите в KEYNOTE-006, които имат BRAF див тип (n=525; 63%), BRAF мутация без предходно BRAF лечение (n=163; 20%) и BRAF мутация с предходно BRAF лечение (n=139; 17%), както е обобщено в Таблица 7.

**Таблица 7: Резултати за ефикасност по BRAF мутационен статус в KEYNOTE-006**

Крайна точка	BRAF див тип		BRAF мутация без предходно BRAF лечение		BRAF мутация с предходно BRAF лечение	
	Пембролизумаб 10 mg/kg TT на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб (n=170)	Пембролизумаб 10 mg/kg TT на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб (n=55)	Пембролизумаб 10 mg/kg TT на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб (n=52)
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ЧОО %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

\* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с ипилимумаб) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

#### PD-L1 статус при меланом

Извършен е подгрупов анализ, като част от окончателния анализ, на пациентите в KEYNOTE-002, които имат положителни резултати за PD-L1 (експресия на PD-L1 при  $\geq 1\%$  от туморните и свързаните с тумора имунни клетки, спрямо всички жизнеспособни туморни клетки – MEL скор) спрямо пациентите с отрицателни резултати за PD-L1. Експресията на PD-L1 е изследвана ретроспективно чрез имунохистохимичен (ИНС) анализ с 22C3 анти-PD-L1 антители. От пациентите, подлежащи на оценка за експресия на PD-L1 (79%), 69% (n=294) имат положителни резултати за PD-L1 и 31% (n=134) имат отрицателни резултати за PD-L1. Таблица 8 обобщава резултатите за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1.

**Таблица 8: Резултати за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1 в KEYNOTE-002**

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици	Химиотерапия	Пембролизумаб 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици	Химиотерапия
	<b>Положителни резултати за PD-L1</b>		<b>Отрицателни резултати за PD-L1</b>	
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ЧОО %	25%	4%	10%	8%

\* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

Извършен е анализ на подгрупите пациенти, като част от окончателния анализ в KEYNOTE-006, като пациентите с положителни резултати за PD-L1 (n=671; 80%) са сравнени с пациентите, при които има отрицателни резултати за PD-L1 (n=150; 18%). От пациентите, подлежащи на оценка за експресия на PD-L1 (98%), 82% имат положителни резултати за PD-L1 и 18% имат отрицателни резултати за PD-L1. Таблица 9 обобщава резултатите за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1.

**Таблица 9: Резултати за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1 в KEYNOTE-006**

Крайна точка	Пембролизумаб 10 mg/kg ТТ на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб	Пембролизумаб 10 mg/kg ТТ на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб
	<b>Положителни резултати за PD-L1</b>		<b>Отрицателни резултати за PD-L1</b>	
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ЧОО %	40%	14%	24%	13%

\* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с ипилимумаб) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

#### Очен меланом

При 20 участници с очен меланом, включени в KEYNOTE-001, не е съобщен обективен отговор. Стабилно заболяване е съобщено при 6 пациенти.

#### KEYNOTE-716: Плацебо-контролирано проучване за адювантно лечение на пациенти с резекция на меланом стадий IIB или IIC

Ефикасността на пембролизумаб е оценена в KEYNOTE-716, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с резекция на меланом стадий IIB или IIC. Общо 976 пациенти са рандомизирани (1:1) да получават пембролизумаб 200 mg на всеки три седмици (или педиатричната [12 до 17 годишна възраст] доза 2 mg/kg интравенозно [до максимум 200 mg] на всеки три седмици) (n=487) или плацебо (n=489), за период до една година или до рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизирането е стратифицирано по системата на Американския обединен комитет по рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC), 8-мо издание Т стадий. Пациентите с активно автоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия, или меланом на лигавицата или очен меланом не са включени. Пациенти, получили предходна терапия за меланом, различна от операция не са включени. Пациентите са преминали образна диагностика на всеки шест месеца

от рандомизирането до 4-та година и след това веднъж на 5-та година от рандомизирането или до рецидив, което настъпи първо.

Сред 976 пациенти, характеристиките на изходно ниво са: медиана на възрастта 61 години (диапазон: 16-87; 39% на възраст 65 години или по-възрастни; 2 юноши [по един във всяко рамо на лечение]); 60% мъже; и ECOG PS 0 (93%) и 1 (7%). Шестдесет и четири процента са със стадий ПВ и 35% са със стадий ПС.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е оценената от изследователя преживяемост без рецидив (ПБР) в цялата популация, където ПБР е дефинирана като периода между датата на рандомизиране и датата на първия рецидив (локален, регионален или далечни метастази) или смърт, което е настъпило първо. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са преживяемост без далечни метастази (ПБДМ) и ОП в цялата популация. ОП официално не е оценена по време на този анализ. Проучването първоначално демонстрира статистически значимо подобрение на ПБР (HR 0,65; 95% CI 0,46; 0,92; p-стойност = 0,00658) при пациенти, рандомизирани в рамото на пембролизумаб, в сравнение с плацебо в неговия предварително определен междинен анализ. Съобщените резултати от предварително определения окончателен анализ за ПБР с медиана на проследяване от 20,5 месеца са обобщени в Таблица 10. Актуализираните резултати за ПБР при медиана на проследяване от 38,5 месеца са в съответствие с окончателните анализи за ПБР за пациенти, рандомизирани в рамото на пембролизумаб в сравнение с плацебо (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,79) (вж. Фигура 4). Проучването демонстрира статистически значимо подобрение на ПБДМ (HR 0,64; 95% CI 0,47; 0,88; p-стойност = 0,00292) при пациенти, рандомизирани в рамото на пембролизумаб, в сравнение с пациенти, рандомизирани в рамото на плацебо в неговия предварително определен междинен анализ с медиана на проследяване 26,9 месеца. Съобщените резултати от предварително определения окончателен анализ за ПБДМ с медиана на времето за проследяване 38,5 месеца са обобщени в Таблица 10 и Фигура 5.

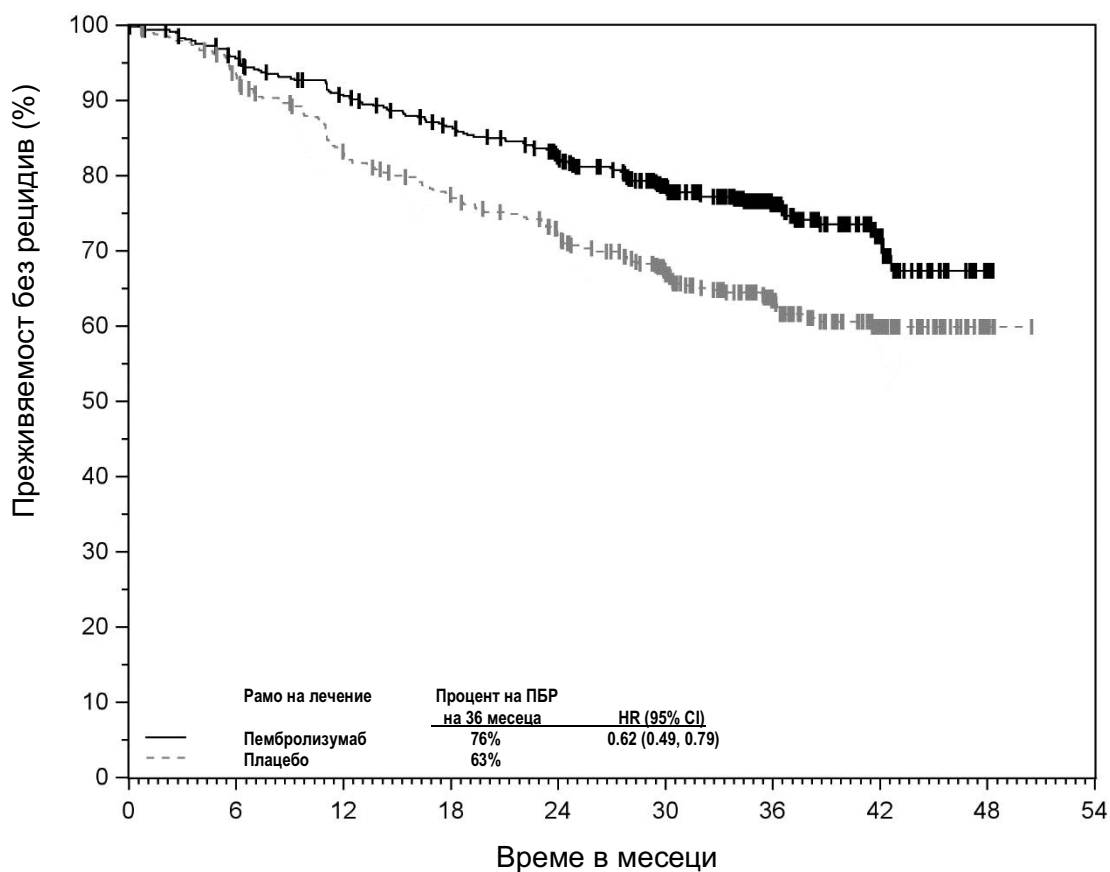
**Таблица 10: Резултати за ефикасност в KEYNOTE -716**

<b>Крайна точка</b>	<b>Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=487</b>	<b>Плацебо  n=489</b>
<b>ПБР</b>		
Брой на пациентите, при които възниква събитие (%)	72 (15%)	115 (24%)
Медиана в месеци (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-стойност (стратифициран логаритмичен рангов тест) <sup>†</sup>	0,00046	
<b>ПБДМ</b>		
Брой на пациентите, при които възниква събитие (%)	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Медиана в месеци (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,59 (0,44; 0,79)	

\* Въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

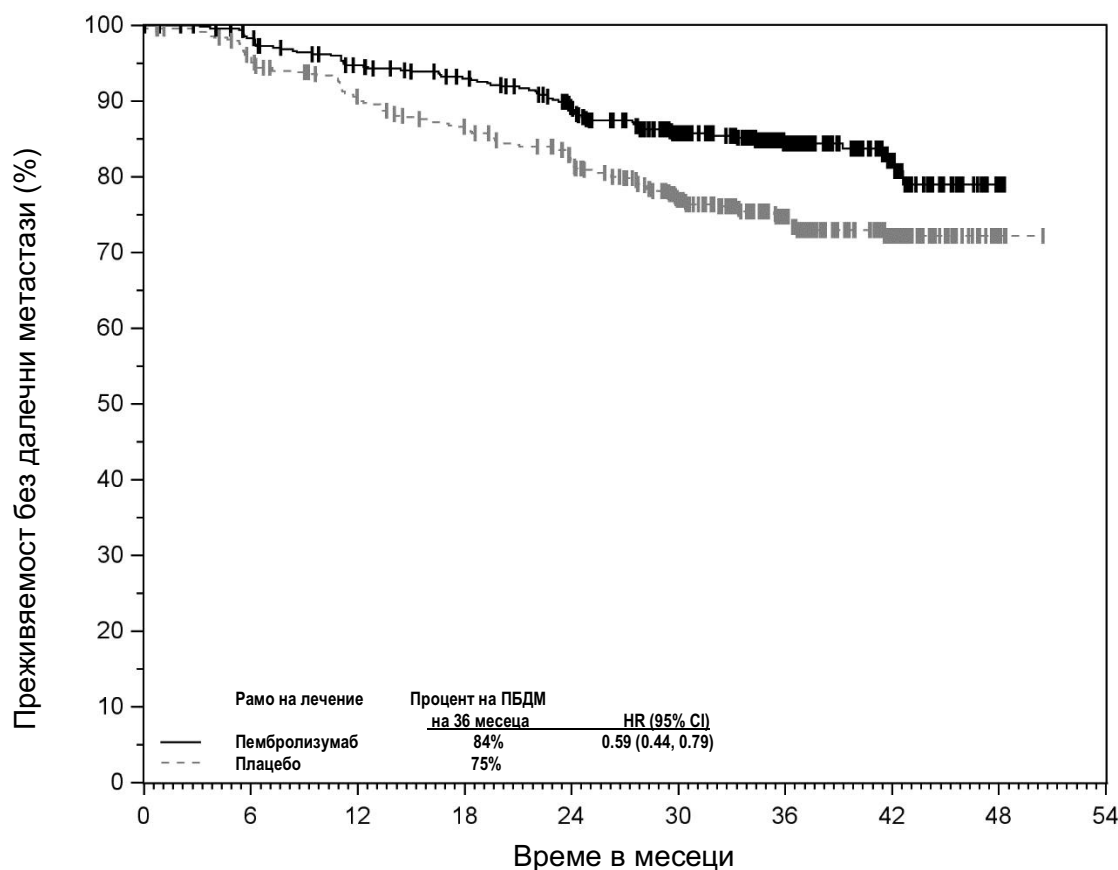
<sup>†</sup> Номинална p-стойност въз основа на логаритмичен рангов тест, стратифициран по системата на Американския обединен комитет по рака (AJCC) 8-мо издание Т стадий.  
NR = не е достигната

**Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рецидив по терапевтично рамо в KEYNOTE-716 (intent to treat популация)**



Брой на пациенти в риск	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Пембролизумаб	487	457	426	400	371	300	173	62	4	0
Плацебо	489	452	395	363	331	252	149	51	7	0

**Фигура 5: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без далечни метастази по терапевтично рамо в KEYNOTE-716 (intent to treat популация)**



Брой на пациенти в риск	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Пембролизумаб	487	469	444	427	396	322	185	71	5	0
Плацебо	489	463	427	402	372	287	176	62	7	0

**KEYNOTE-054: Плацебо-контролирано проучване за адювантно лечение при пациенти с пълна резекция на меланом стадий III**

Ефикасността на пембролизумаб е оценена в KEYNOTE-054, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с пълна резекция на меланом стадий IIIА (> 1 mm метастази на лимфни възли), IIIВ или IIIС. Общо 1 019 възрастни пациенти са рандомизирани (1:1) да получават пембролизумаб 200 mg на всеки три седмици (n=514) или плацебо (n=505), за период до една година, до рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизирането е стратифицирано по системата на AJCC, 7-мо издание (IIIА спрямо IIIВ спрямо IIIС 1-3 положителни лимфни възли спрямо IIIС ≥ 4 положителни лимфни възли) и по географски регион (Северна Америка, Европейските държави, Австралия и други държави, както са посочени). Пациентите трябва да са претърпели дисекция на лимфен възел и, ако е показано, лъчетерапия в рамките на 13 седмици преди започване на лечението.

Пациентите с активно автоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия, или меланом на лигавицата или очен меланом не са включени. Пациенти, получили предходна терапия за меланом, различна от операция или интерферон при задебелени първични меланоми без данни за засягане на лимфни възли, не са включени. Пациентите са преминали образна диагностика на всеки 12 седмици след първата доза пембролизумаб през първите две години, след това на всеки 6 месеца от 3 до 5 година и след това всяка година.

Сред 1 019 пациенти, характеристиките на изходно ниво са: медиана на възрастта 54 години (25% на възраст 65 години или по-възрастни); 62% мъже; ECOG PS от 0 (94%) и 1 (6%). Шестнадесет процента са със стадий IIIА; 46% със стадий IIIВ; 18% със стадий IIIС

(1-3 положителни лимфни възли) и 20% със стадий ПС ( $\geq 4$  положителни лимфни възли); 50% са положителни за BRAF V600 мутации и 44% са BRAF див тип. PD-L1 експресията е изследвана ретроспективно чрез ИС анализ с 22C3 анти-PD-L1 антитяло; 84% от пациентите имат PD-L1-положителен меланом (PD-L1 експресия при  $\geq 1\%$  от туморите и свързаните с тумора имунни клетки, спрямо всички жизнеспособни туморни клетки). Същата система за оценяване е използвана при метастатичен меланом (MEL скор).

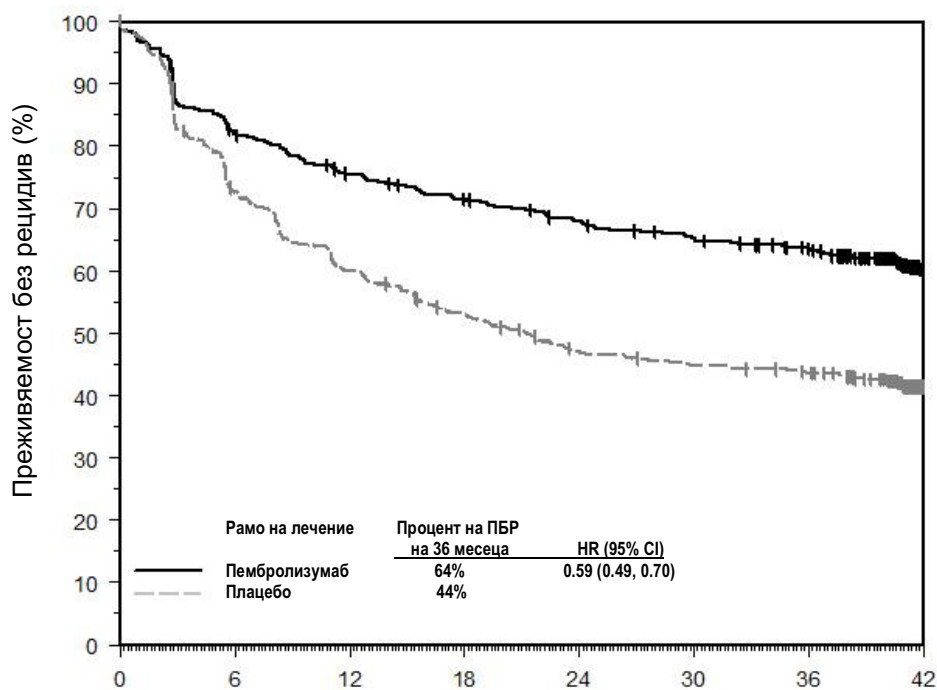
Първичните измерители на резултата за ефикасност са оценените от изследователя ПБР в цялата популация и в популацията с PD-L1 положителни тумори, където ПБР е дефинирана като периода от датата на рандомизиране до датата на първия рецидив (локален, регионален или далечни метастази) или смърт, което е настъпило първо. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ПБДМ и ОП в цялата популация и в популацията с PD-L1 положителни тумори. ОП официално не е оценена по време на тези анализи. Проучването първоначално демонстрира статистически значимо подобрение на ПБР (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; p-стойност < 0,0001) при пациенти, рандомизирани в рамото на пембролизумаб, в сравнение с плацебо в неговия предварително определен междинен анализ. Актуализираните резултати за ефикасност с медиана на времето на проследяване 45,5 месеца са обобщени в Таблица 11 и Фигури 6 и 7.

**Таблица 11: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-054**

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=514	Плацебо n=505
<b>ПБР</b>		
Брой на пациентите, при които възниква събитие (%)	203 (40%)	288 (57%)
Медиана в месеци (95% CI)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
<b>ПБДМ</b>		
Брой на пациентите, при които възниква събитие (%)	173 (34%)	245 (49%)
Медиана в месеци (95% CI)	NR	40,0 (27,7; NR)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-стойност (стратифициран логаритмичен рангов тест)	< 0,0001	

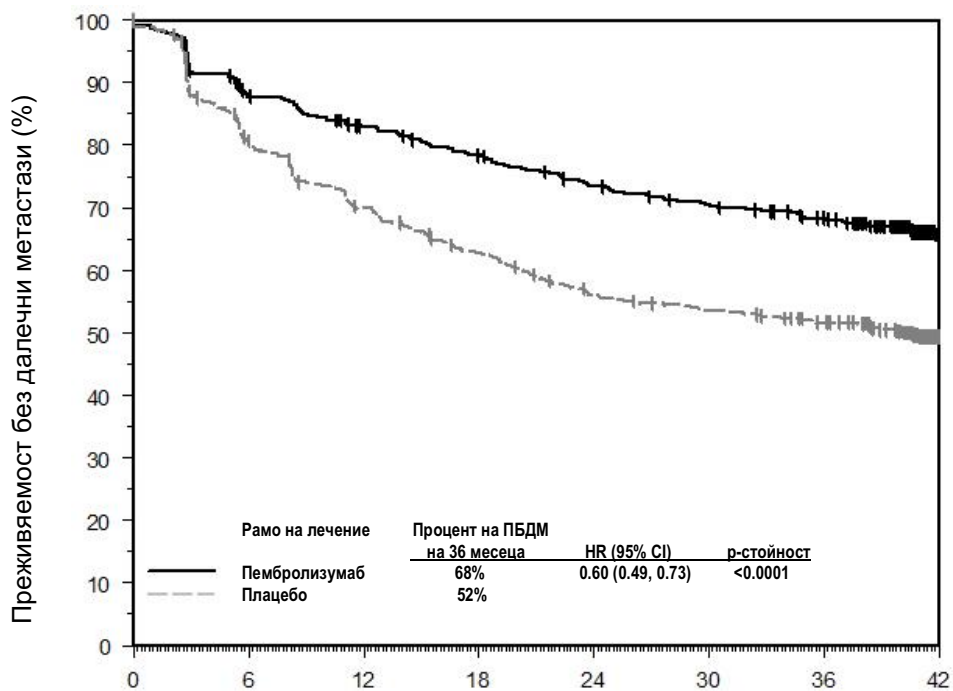
\* Въз основа на стратифицирания модел на Сох за пропорционалност на риска  
NR = не е достигната

**Фигура 6: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рецидив по терапевтично рамо в KEYNOTE-054 (intent-to-treat популация)**



Брой на пациенти в риск	Време в месеци							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Пембролизумаб:	514	412	375	353	333	316	300	163
Плацебо:	505	359	297	258	225	213	205	115

**Фигура 7: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без далечни метастази по терапевтично рамо в KEYNOTE-054 (intent-to-treat популация)**



Брой на пациенти в риск	Време в месеци							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Пембролизумаб:	514	434	404	378	352	334	314	174
Плацебо:	505	395	339	301	265	251	235	136

Ползата от ПБР и ПБДМ е представена последователно в подгрупите, включващи туморна PD-L1 експресия, BRAF мутационен статус и стадий на заболяването (според AJCC 7-мо издание). Тези резултати са постоянни, когато се прекласифицират в последващ анализ според настоящата стадираща система AJCC 8-мо издание.

### NSCLC

#### KEYNOTE-671: Контролирано проучване за неoadювантно или адювантно лечение на пациенти с операбилен NSCLC

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия, приложен като неoadювантно лечение и продължен като монотерапия за адювантно лечение е оценена в KEYNOTE-671, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Ключовите критерии за включване са предходно нелекувани и операбилни пациенти с NSCLC с висок риск (стадий II, IIIA или IIIB (N2) според AJCC 8-мо издание) от рецидив, независимо от туморната PD-L1 експресия, въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Тестването за геномни туморни аберации или онкогенни фактори не е задължително за включване в проучването.

Следните критерии за подбор определят пациентите с висок риск от рецидив, които са включени в терапевтичното показание и отразяват популацията пациенти със стадий II – IIIB (N2) според 8-мото издание на стадиращата система: размер на тумора > 4 cm; или тумори с различни размери, които са придружени от N1 или N2 статус; или тумори, които са инвазивни за гръдните структури (директно навлизат в париеталната плевра, стената на гръдния кош, диафрагмата, диафрагмен нерв, медиастиналната плевра, париеталния перикард, медиастина, сърцето, големите кръвоносни съдове, трахеята, рекурентен ларингеален нерв, хранопровода, тяло на прешлен, карината); или тумори, които засягат главен бронх с тумори > 4 cm; или тумори > 4 cm, които причиняват обструктивна ателектаза, която достига до хилума; или тумори, с отделен(ни) възел(и) в същия лоб или в различен ипсилатерален лоб от първичния тумор на белия дроб.

Ако е показано, пациентите получават адювантна лъчетерапия преди адювантно лечение с пембролизумаб или плацебо. Пациентите с автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2-годишно лечение или заболяване, което изисква имunosупресия не са допуснати в проучването. Рандомизирането е стратифицирано по стадий (II спрямо III), туморна PD-L1 експресия (TPS  $\geq$  50% или < 50%), хистология (сквамозен спрямо несквамозен), и географски регион (Източна Азия спрямо държавите извън Източна Азия).

Пациентите са рандомизирани (1:1) в едно от следните терапевтични рамена:

- Рамо на лечение А: неoadювантно лечение с пембролизумаб 200 mg на Ден 1 в комбинация с цисплатин 75 mg/m<sup>2</sup> и или пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1, или гемцитабин 1 000 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1 и Ден 8 от всеки 21-дневен цикъл за до 4 цикъла. След операция пембролизумаб 200 mg е приложен на всеки 3 седмици за до 13 цикъла.
- Рамо на лечение В: неoadювантно лечение с плацебо на Ден 1 в комбинация с цисплатин 75 mg/m<sup>2</sup> и или пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1, или гемцитабин 1 000 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1 и Ден 8 от всеки 21-дневен цикъл за до 4 цикъла. След операция плацебо е приложен на всеки 3 седмици за до 13 цикъла.

Всички изследвани лекарства са приложени като интравенозна инфузия. Лечението с пембролизумаб или плацебо продължава до завършване на лечението (17 цикъла), прогресия на заболяването, при което се изключва дефинитивна операция, рецидив на заболяването в адювантната фаза, прогресия на заболяването, при тези които не са преминали операция или са с непълна резекция при влизане в адювантната фаза, или неприемлива токсичност. Оценка на туморния статус се извършва на изходно ниво, Седмица 7 и Седмица 13 в неoadювантната фаза и в рамките на 4 седмици преди началото на адювантната фаза. След началото на адювантната фаза, оценка на туморния статус е направена на всеки 16 седмици до края на Година 3 и след това на всеки 6 месеца.



Първичните измерители на резултата за ефикасност са ОП и оценена от изследователя преживяемост без събитие (ПБС).

Вторичните измерители на резултата за ефикасност са степен на патологичен пълен отговор (pathological complete response, pCR) и степен на основен патологичен отговор (major pathological response, mPR), оценени чрез заслепен независим патологичен преглед (blinded independent pathology review, BIPR).

Общо 797 пациенти в KEYNOTE-671 са рандомизирани: 397 пациенти в рамото на пембролизумаб и 400 в рамото на плацебо. Характеристиките на изходно ниво са: медиана на възрастта 64 години (диапазон: 26 до 83), 45% на възраст 65 години или по-възрастни; 71% мъже; 61% от бялата раса, 31% от азиатски произход и 2% чернокожи. Шестдесет и три процента и 37% имат функционален статус по ECOG съответно 0 или 1; 30% имат стадий II и 70% имат стадий III заболяване; 33% имат TPS  $\geq$  50% и 67% имат TPS  $<$  50%; 43% имат тумори със сквамозна хистология и 57% имат тумори с несквамозна хистология; 31% са от Източна Азия. Четири процента от пациентите имат EGFR мутации, а при 66% EGFR мутационен статус е неизвестен. Три процента от пациентите имат ALK транслокации, а при 68% ALK транслокационния статус е неизвестен.

Осемдесет и един процента от пациентите в рамото на лечение с пембролизумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия имат дефинитивна операция в сравнение с 76% от пациентите в рамото на лечение с платина-базирана химиотерапия.

Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ОП, ПБС, pCR и mPR при пациентите, рандомизирани на пембролизумаб, в комбинация с платина-базирана химиотерапия, последван от пембролизумаб като монотерапия, в сравнение с пациенти, рандомизирани на плацебо, в комбинация с платина-базирана химиотерапия последван от плацебо самостоятелно. По време на предварително определения междинен анализ (медиана на времето за проследяване 21,4 месеца (диапазон: 0,4 до 50,6 месеца)) ПБС HR е 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72;  $p < 0,0001$ ) за пациентите, рандомизирани на пембролизумаб, в комбинация с платина-базирана химиотерапия, последван от пембролизумаб като монотерапия, в сравнение с пациенти, рандомизирани на плацебо, в комбинация с платина-базирана химиотерапия последван от плацебо самостоятелно. По време на този анализ, резултатите за ОП не са достатъчни.

Таблица 12 обобщава ключовите измерители за ефикасност в предварително определения междинен анализ при медиана на времето за проследяване 29,8 месеца (диапазон: 0,4 до 62,0 месеца). Кривите на Kaplan-Meier за ОП и ПБС са показани на Фигури 8 и 9.

**Таблица 12: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-671**

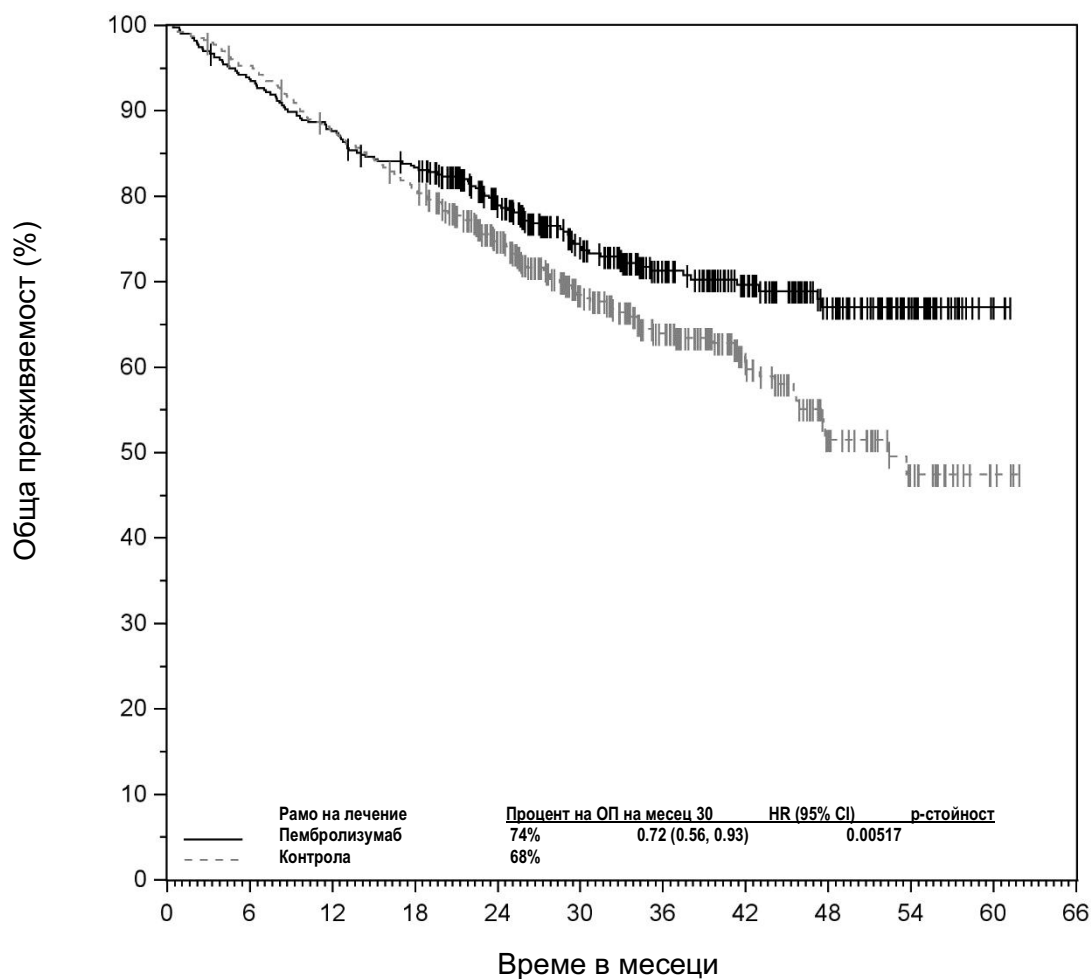
<b>Крайна точка</b>	<b>Пембролизумаб с химиотерапия/ Пембролизумаб n = 397</b>	<b>Плацебо с химиотерапия/ Плацебо n = 400</b>
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	110 (28%)	144 (36%)
Медиана в месеци* (95% CI)	NR (NR, NR)	52,4 (45,7; NR)
Коефициент на риск† (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-стойност‡	0,00517	
<b>ПБС</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	174 (44%)	248 (62%)
Медиана в месеци* (95% CI)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
Коефициент на риск† (95% CI)	0,59 (0,48; 0,72)	

\* Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

† Въз основа на регресионен модел на Cox като ковариата, стратифицирана по стадий, туморната PD-L1 експресия, хистология и географски регион

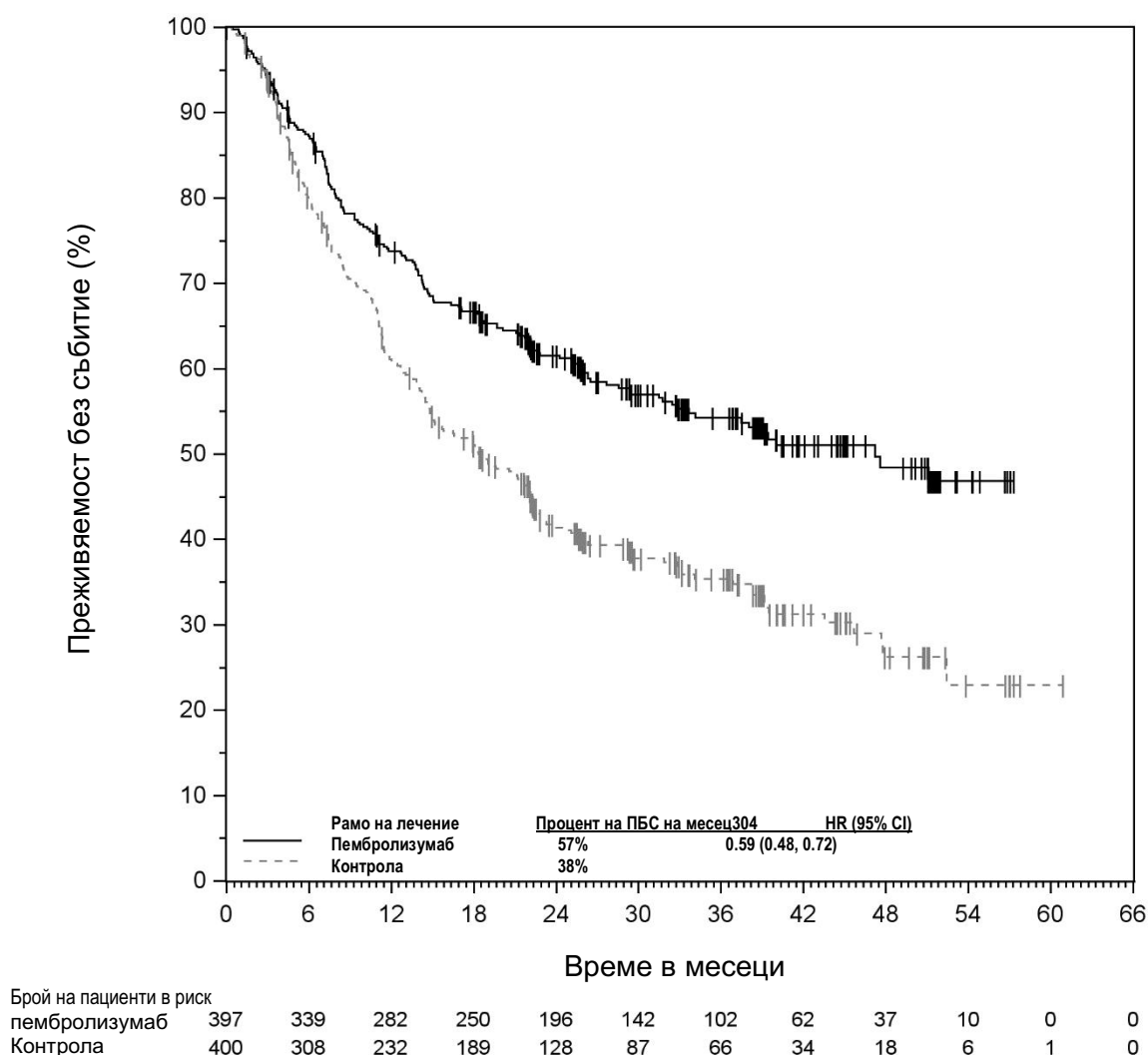
‡ Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест  
NR = не е достигната

**Фигура 8: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-671 (intent to treat population)**



Брой на пациенти в риск	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
пембролизумаб	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Контрола	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

**Фигура 9: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без събитие по терапевтично рамо в KEYNOTE-671 (intent to treat population)**



Проведен е последващ експлораторен анализ на подгрупите в KEYNOTE-671 при пациенти, които имат PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  (в рамото на пембролизумаб [n=132; 33%] спрямо рамото на плацебо [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (в рамото на пембролизумаб [n=127; 32%] спрямо рамото на плацебо [n=115; 29%]) и TPS < 1% (в рамото на пембролизумаб [n=138; 35%] спрямо рамото на плацебо [n=151; 38%]). ПБС HR е 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) при пациенти с TPS  $\geq 50\%$ , 0,52 (95% CI: 0,36; 0,73) при пациенти с TPS = 1 - 49% и 0,75 (95% CI: 0,56; 1,01) при пациенти с TPS < 1%. ОП HR е 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) при пациенти с TPS  $\geq 50\%$ , 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07) при пациенти с TPS = 1 - 49% и 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32) при пациенти с TPS < 1%.

***KEYNOTE-091: Плацебо-контролирано проучване за адювантно лечение на пациенти с резекция на NSCLC***

Ефикасността на пембролизумаб е оценена в KEYNOTE-091, многоцентрово, рандомизирано, тройносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с NSCLC, които са с висок риск (стадий IB [T2a  $\geq 4$  cm], II или IIIA според AJCC 7-мо издание) от рецидив след пълна резекция, независимо от статуса на туморната PD-L1 експресия, липса на предходна неoadювантна лъчетерапия и/или неoadювантна химиотерапия и липса на предходна или планирана адювантна лъчетерапия за настоящото злокачествено заболяване. Тестването за геномни туморни аберации/онкогенни фактори не е задължително за включване в проучването.

Следните критерии за подбор определят пациентите с висок риск от рецидив при терапевтичното показание и отразяват популацията пациенти със стадий IB [T2a  $\geq 4$  cm], II или

IIIA според 7-мото издание на стадиращата система: размер на тумора  $\geq 4$  cm, или тумори с различни размери, които са придружени от N1 или N2 статус; или тумори, които са инвазивни за гръдните структури (директно навлизат в париеалната плевра, стената на гръдния кош, диафрагмата, диафрагмен нерв, медиастиналната плевра, париеалния перикард, медиастинума, сърцето, големите кръвоносни съдове, трахеята, рекурентен ларингеален нерв, хранопровода, тяло на прешлен, карината), или тумори, които засягат главен бронх  $< 2$  cm дистално от карината, но без да засягат карината, или тумори, които са свързани с ателектаза или обструктивен пневмонит на целия бял дроб, или тумори с отделен(ни) възел(ли) в същия лоб или в ипсилатерален лоб, различен от първичния. Проучването не включва пациенти, които имат N2 статус с тумори навлизащи също в медиастинума, сърцето, големите кръвоносни съдове, трахеята, рекурентния ларингеален нерв, хранопровода, тяло на прешлен, карината или с отделен(ни) с туморен (ни) възел(ли) в различен ипсилатерален лоб.

Пациентите може да са или да не са получили адювантна химиотерапия по препоръка на техния лекар. Пациентите с автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2-годишно лечение, заболяване, което изисква имunosупресия или тези, които са получили повече от 4 цикъла адювантна химиотерапия не са допуснати в проучването. Рандомизирането е стратифицирано по стадий (IB спрямо II спрямо IIIA), адювантна химиотерапия (липса на адювантна химиотерапия спрямо адювантна химиотерапия), PD-L1 статус (TPS  $< 1\%$  [отрицателен] спрямо TPS 1-49% спрямо TPS  $\geq 50\%$ ) и географски регион (Западна Европа спрямо Източна Европа спрямо Азия спрямо останалата част от света). Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават пембролизумаб 200 mg (n=590) или плацебо (n=587) интравенозно на всеки 3 седмици.

Лечението продължава до дефиниран съгласно RECIST 1.1 рецидив на заболяването, определен от изследователя, неприемлива токсичност или приблизително 1 година (18 дози). На пациентите е провеждана образна диагностика на всеки 12 седмици след първата доза пембролизумаб през първата година, след това на всеки 6 месеца от 2 до 3 година и след това всяка година до края на 5 година. След 5 година образна диагностика е провеждана според локалния стандарт за лечение.

От 1 177 рандомизирани пациенти 1 010 (86%) получават адювантна платина-базирана химиотерапия след пълна резекция. Сред тези 1 010 пациенти в KEYNOTE-091 характеристиките на изходно ниво са: медиана на възрастта 64 години (диапазон: 35 до 84), 49% на възраст 65 години или по-възрастни; 68% мъже и 77% от бялата раса, 18% азиатци, 86% настоящи или бивши пушачи. Шестдесет и един процента и 39% имат функционален статус по ECOG съответно 0 или 1. Дванадесет процента имат заболяване стадий IB (T2a  $\geq 4$  cm), 57% стадий II, а 31% стадий IIIA. Тридесет и девет процента имат туморна PD-L1 експресия TPS  $< 1\%$  [отрицателен], 33% имат TPS 1-49%, 28% имат TPS  $\geq 50\%$ . Седем процента имат известни EGFR мутации, тридесет и осем процента нямат EGFR мутации, а при петдесет и шест процента EGFR мутационен статус е неизвестен. Петдесет и два процента са от Западна Европа, 20% са от Източна Европа, 17% са от Азия и 11% са от останалата част от света.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са оценената от изследователя преживяемост без заболяване (ПБЗ) в общата популация и в популацията с туморна PD-L1 експресия TPS  $\geq 50\%$ , където ПБЗ е определена като времето между датата на рандомизиране и датата на първия рецидив (локален/регионален рецидив, далечни метастази), второ злокачествено заболяване или смърт, което настъпи първо. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са оценените от изследователя ПБЗ в популацията с туморна PD-L1 експресия TPS  $\geq 1\%$  и ОП в общата популация и в популацията с туморна PD-L1 експресия TPS  $\geq 50\%$  и TPS  $\geq 1\%$ .

Проучването демонстрира статистически значимо подобрение на ПБЗ в общата популация (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) по време на предварително определения междинен анализ с медиана на времето за проследяване 32,4 месеца (диапазон: 0,6 до 68 месеца) при пациенти, рандомизирани в рамото на пембролизумаб, в сравнение с пациенти, рандомизирани

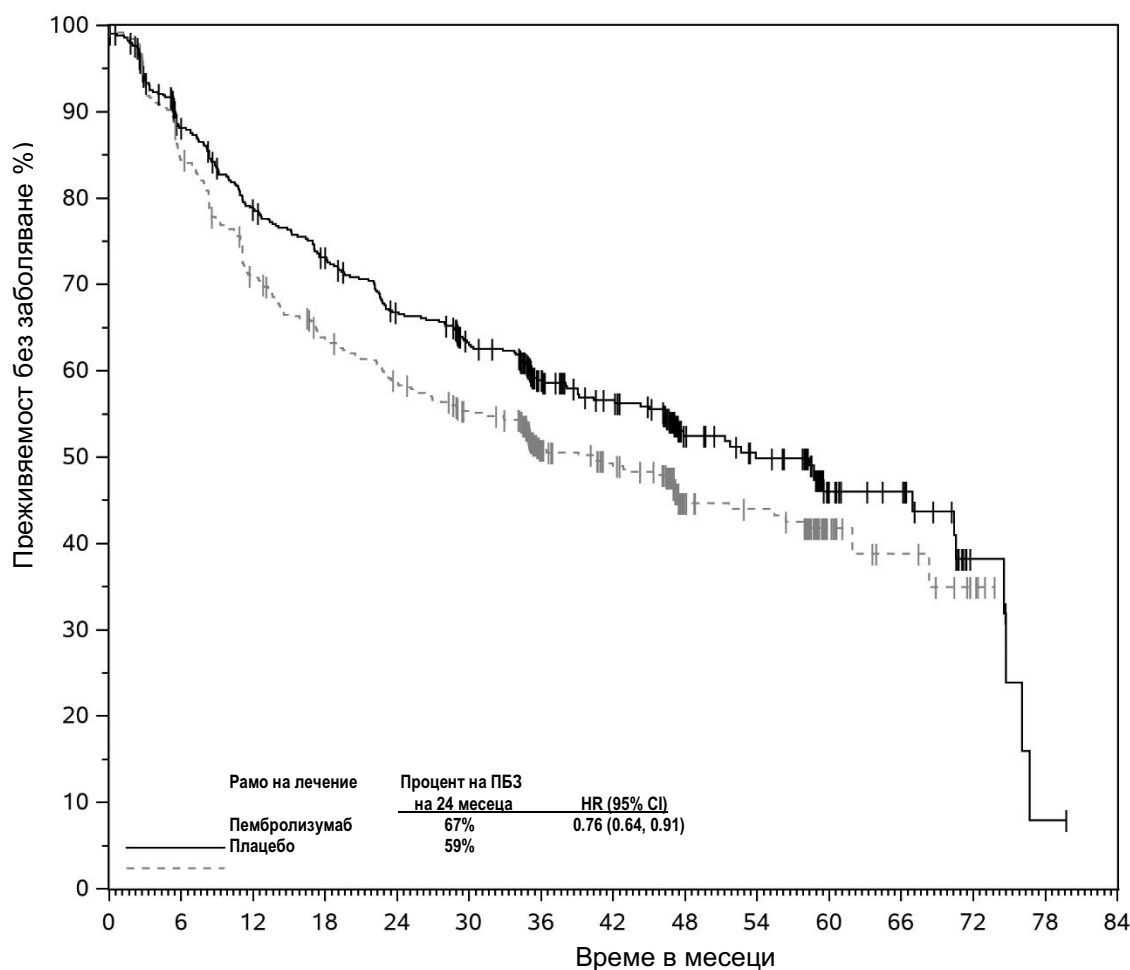
в рамото на плацебо. Таблица 13 и Фигура 10 обобщават резултатите за ефикасност при пациенти, които са получили адювантна химиотерапия по време на окончателния анализ на ПБЗ, проведен при медиана на времето на проследяване 46,7 месеца (диапазон: 0,6 до 84,2). По време на този анализ резултатите за ОП не са достатъчни, като са налични само 58% от предварително определените събития за ОП в общата популация. Експлораторен анализ на ОП показва тенденция в полза на пембролизумаб в сравнение с плацебо, с HR 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) при пациенти, които са получили адювантна химиотерапия.

**Таблица 13: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-091 при пациенти, получили адювантна химиотерапия**

<b>Крайна точка</b>	<b>Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=506</b>	<b>Плацебо  n=504</b>
<b>ПБЗ</b>		
Брой на пациентите, при които възниква събитие (%)	225 (44%)	262 (52%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Медиана в месеци (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

\* Въз основа на мултивариатен регресионен модел на Cox

**Фигура 10: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без заболяване по терапевтично рамо в KEYNOTE-091 (при пациенти, получили адювантна химиотерапия)**



**Брой на пациенти в риск**

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

**KEYNOTE-024: Контролирано проучване на нелекувани пациенти с NSCLC**

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са изследвани в KEYNOTE-024, многоцентрово, отворено, контролирано проучване за лечение на нелекуван преди това метастатичен NSCLC. Пациентите имат PD-L1 експресия с  $\geq 50\%$  TPS, въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават доза от 200 mg пембролизумаб на всеки 3 седмици (n = 154) или платина-базирана химиотерапия, по избор на изследователя (n = 151; включително пеметрексед + карбоплатин, пеметрексед + цисплатин, гемцитабин + цисплатин, гемцитабин + карбоплатин или паклитаксел + карбоплатин. Пациенти с несквамозен NSCLC могат да получат пеметрексед като поддържаща терапия.). Пациентите са лекувани с пембролизумаб до настъпване на неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Лечението може да продължи и след прогресия на заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и изследователят счита, че има клинична полза. Пациентите без прогресия на заболяването могат да бъдат лекувани до 24 месеца. От проучването са изключени пациенти с EGFR или ALK геномни туморни аберации; автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2-годишно лечение; заболяване, което изисква имunosупресия; или които са получили повече от 30 Gy при торакално облъчване през последните 26 седмици. Оценка на туморния статус се извършва на всеки 9 седмици. Пациентите на химиотерапия, при които съгласно независимо потвърждение има прогресия на заболяването, могат да преминат към прием на пембролизумаб.

Сред 305 пациенти в KEYNOTE-024, характеристиките на изходно ниво включват: медиана на възрастта 65 години (54% са на възраст 65 години или повече); 61% са мъже; 82% са от бялата раса, 15% са от азиатски произход; и съответно 35% и 65% са с функционален статус 0 и 1 по ECOG. Характеристиките на заболяването са сквамозен (18%) и несквамозен (82%) NSCLC; M1 (99%) и мозъчни метастази (9%).

Първичният измерител на резултата за ефикасност е ПБП, съгласно оценка от заслепен независим централизиран преглед (blinded independent central review, BICR) с помощта на RECIST 1.1. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ОП и ЧОО (съгласно оценка от BICR с помощта на RECIST 1.1). Таблица 14 обобщава ключовите измерители за ефикасност за цялата intent to treat (ITT) популация. Резултатите за ПБП и ЧОО са съобщени от междинен анализ при медиана на проследяване от 11 месеца. Резултатите за ОП са съобщени от окончателния анализ при медиана на проследяване от 25 месеца.

**Таблица 14: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-024**

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=154	Химиотерапия  n=151
<b>ПБП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	73 (47%)	116 (77%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
р-стойност <sup>†</sup>	<0,001	
Медиана в месеци (95% CI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	73 (47%)	96 (64%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
р-стойност <sup>†</sup>	0,002	
Медиана в месеци (95% CI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Пълен отговор	4%	1%
Частичен отговор	41%	27%
<b>Продължителност на отговора<sup>‡</sup></b>		
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% с продължителност ≥ 6 месеца	88% <sup>§</sup>	59% <sup>¶</sup>

\* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

<sup>†</sup> Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

<sup>‡</sup> Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

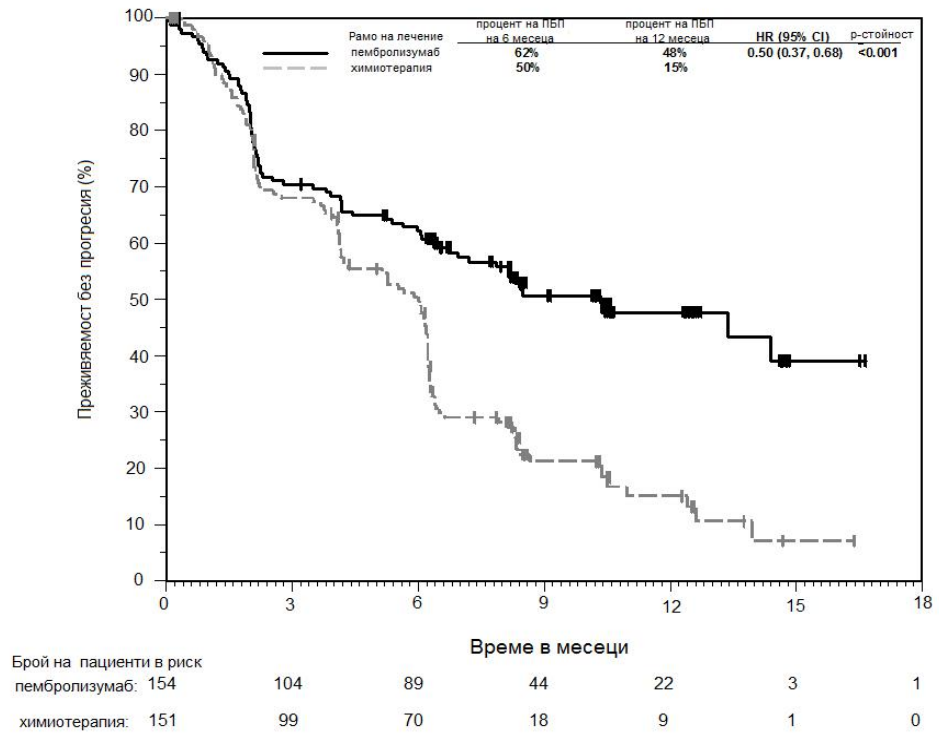
<sup>§</sup> Въз основа на оценките по Kaplan-Meier; включва 43 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

<sup>¶</sup> Въз основа на оценките по Kaplan-Meier; включва 16 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

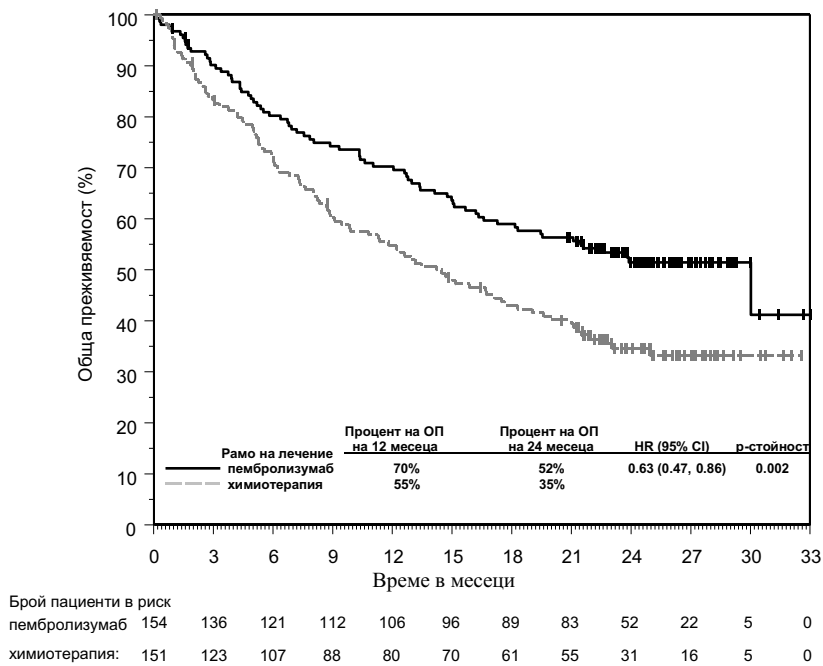
NA = не е налично



**Фигура 11: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо**  
**В**  
**KEYNOTE-024 (intent-to-treat популация)**



**Фигура 12: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в**  
**KEYNOTE-024 (intent-to-treat популация)**



При анализ на подгрупите при малък брой пациенти, които никога не са били пушачи, се наблюдава намалена полза от пембролизумаб по отношение на преживяемостта в сравнение с

химиотерапия. Въпреки това, поради малкия брой пациенти не могат да се направят окончателни изводи от тези данни.

*KEYNOTE-042: Контролирано проучване при нелекувани пациенти с NSCLC*

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са проучени в KEYNOTE-042 – многоцентрово, контролирано проучване за лечение на предходно нелекувани пациенти с локално авансирал или метастатичен NSCLC. Дизайнът на проучването е сходен с този на KEYNOTE-024, с изключение на това, че пациентите имат PD-L1 експресия с  $\geq 1\%$  TPS, въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават пембролизумаб в доза 200 mg на всеки 3 седмици (n=637) или по преценка на изследователя платина-базирана химиотерапия (n=637; включително пеметрексед + карбоплатин или паклитаксел + карбоплатин. Пациентите с несквамозен NSCLC могат да получат пеметрексед като поддържаща терапия.). Оценка на туморния статус е извършена на всеки 9 седмици през първите 45 седмици, след което на всеки 12 седмици.

Сред 1 274 пациенти в KEYNOTE-042, 599 (47%) имат тумори, които експресират PD-L1 с TPS  $\geq 50\%$  въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Характеристиките на изходно ниво на тези 599 пациенти включват: медиана на възрастта 63 години (45% на възраст 65 години или по-възрастни); 69% мъже; 63% от бялата раса и 32% от азиатски произход; 17% от испански или латиноамерикански произход; и функционален статус по ECOG 0 и 1 съответно при 31% и 69%. Характеристиките на заболяването са сквамозен (37%) и несквамозен (63%) NSCLC; стадий IIIA (0,8%); стадий IIIB (9%); стадий IV (90%) и лекувани мозъчни метастази (6%).

Първичният измерител на резултата за ефикасност е ОП. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ПБП и ЧОО (оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1). Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ОП при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ , рандомизирани на пембролизумаб като монотерапия, в сравнение с химиотерапия (HR 0,82; 95% CI 0,71; 0,93 в окончателния анализ) и при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ , рандомизирани на пембролизумаб като монотерапия, в сравнение с химиотерапия. Таблица 15 обобщава ключовите измерители за ефикасност при популацията с TPS  $\geq 50\%$  при окончателния анализ, извършен при медиана на проследяване от 15,4 месеца. Кривите на Kaplan-Meier за ОП за популацията с TPS  $\geq 50\%$ , въз основа на окончателния анализ са показани на Фигура 13.

**Таблица 15: Резултати за ефикасност (PD-L1 TPS  $\geq$  50%) в KEYNOTE-042**

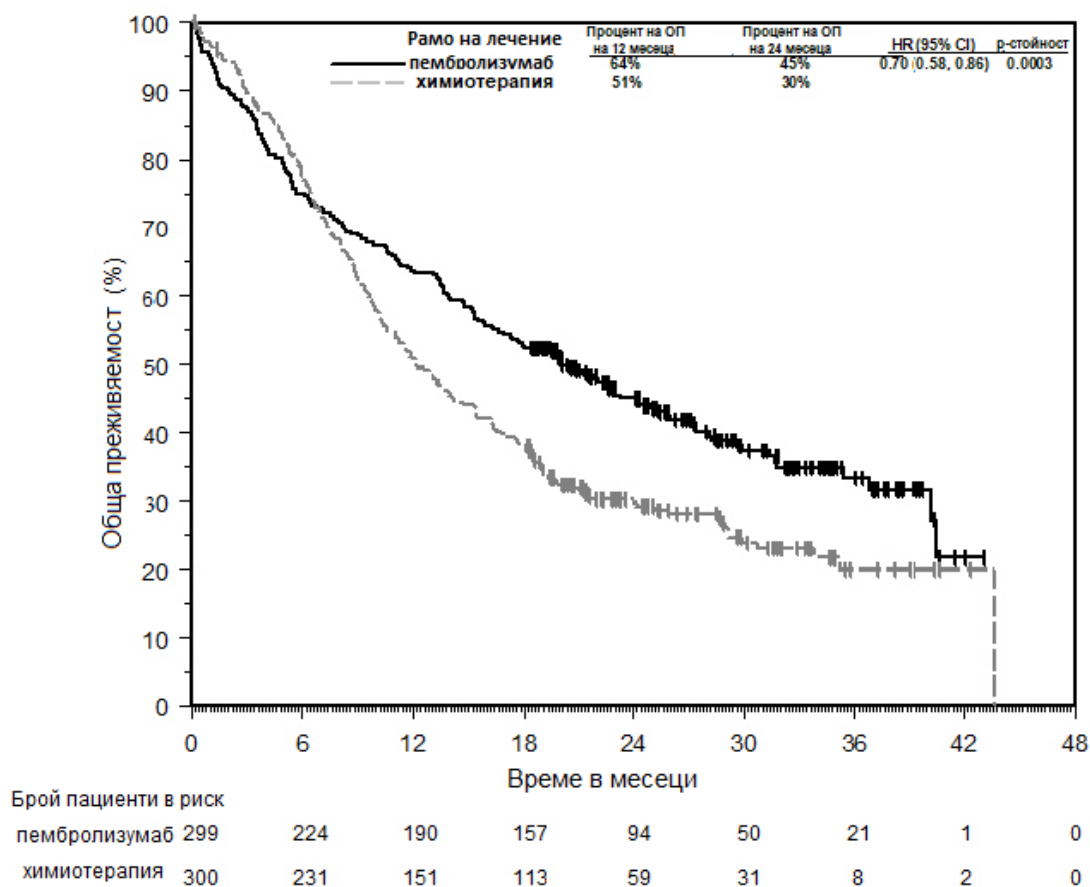
<b>Крайна точка</b>	<b>Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=299</b>	<b>Химиотерапия  n=300</b>
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	180 (60%)	220 (73%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-стойност <sup>†</sup>	0,0003	
Медиана в месеци (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
<b>ПБП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	238 (80%)	250 (83%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Медиана в месеци (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО% (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Пълен отговор	1%	0,3%
Частичен отговор	38%	32%
<b>Продължителност на отговора<sup>‡</sup></b>		
Медиана в месеци (диапазон)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% с продължителност $\geq$ 18 месеца	57%	34%

\* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

† Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

‡ Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

**Фигура 13: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-042 (пациенти с PD-L1 експресия TPS  $\geq 50\%$ , intent-to-treat популация)**



Резултатите от последващ експлораторен анализ на подгрупите показват тенденция към намалена полза по отношение на преживяемостта с пембролизумаб в сравнение с химиотерапия, по време на първите 4 месеца и през целия период на лечението, при пациенти, които никога не са били пушачи. Въпреки това, поради експлораторния характер на този анализ на подгрупите, не могат да се направят окончателни изводи.

KEYNOTE-189: Контролирано проучване за комбинирана терапия, при нелекувани пациенти с несквамозен NSCLC

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с пеметрексед и химиотерапия с платина е изследвана в многоцентрово, рандомизирано, контролирано с активно вещество, двойносляпо проучване KEYNOTE-189. Основните критерии за включване са метастатичен несквамозен NSCLC, липса на предходно системно лечение за метастатичен NSCLC, и липса на EGFR и ALK геномни туморни аберации. Пациентите с автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2-годишно лечение; заболяване, което изисква имunosупресия или пациенти, получили повече от 30 Gy при торакално облъчване през последните 26 седмици не са включвани. Пациентите са рандомизирани (2:1) да получават една от следните схеми:

- Пембролизумаб 200 mg с пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> и по преценка на изследователя, цисплатин 75 mg/m<sup>2</sup> или карбоплатин AUC 5 mg/ml/min интравенозно на всеки 3 седмици за 4 цикъла, последвани от пембролизумаб 200 mg и пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> интравенозно на всеки 3 седмици (n=410)
- Плацебо с пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> и по преценка на изследователя, цисплатин 75 mg/m<sup>2</sup> или карбоплатин AUC 5 mg/ml/min интравенозно на всеки 3 седмици за 4 цикъла, последвани от плацебо и пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> интравенозно на всеки 3 седмици (n=206)

Лечението с пембролизумаб продължава до дефинирана съгласно RECIST 1.1 прогресия на заболяването, определена от изследователя, неприемлива токсичност, или максимум 24 месеца.

Приложението на пембролизумаб е допустимо след дефинирана съгласно RECIST прогресия на заболяването чрез BICR или след прекратяване на пеметрексед, ако пациентът е клинично стабилен и има клинична полза, определена от изследователя. При пациенти, които завършват 24 месечно лечение или имат пълен отговор, лечението с пембролизумаб може да се възобнови при прогресия на заболяването и да се приложи за период до 1 година допълнително. Оценка на туморния статус е правена на седмица 6 и седмица 12, и след това на всеки 9 седмици. На пациенти, получаващи плацебо плюс химиотерапия, при които съгласно независимо потвърждение има прогресия на заболяването, е предложен прием на пембролизумаб като монотерапия.

Сред 616 пациенти в KEYNOTE-189, характеристиките на изходно ниво са: медиана на възрастта 64 години (49% на възраст 65 години или по-възрастни); 59% мъже; 94% от бялата раса и 3% от азиатски произход; съответно 43% и 56% с функционален статус по ECOG 0 или 1; 31% с отрицателни резултати за PD-L1 (TPS < 1%); и 18% с лекувани или нелекувани метастази в мозъка на изходно ниво.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са ОП и ПБП (оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1). Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ЧОО и продължителност на отговора, оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1. Таблица 16 обобщава ключовите измерители за ефикасност, а на Фигури 14 и 15 са представени кривите на Kaplan-Meier за ОП и ПБП, въз основа на окончателния анализ с медиана на проследяване 18,8 месеца.

Таблица 16: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-189

Крайна точка	Пембролизумаб + Пеметрексед + химиотерапия с платина n=410	Плацебо + Пеметрексед + химиотерапия с платина n=206
<b>ОП*</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	258 (63%)	163 (79%)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
р-стойност <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Медиана в месеци (95% CI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
<b>ПБП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	337 (82%)	197 (96%)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
р-стойност <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Медиана в месеци (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО <sup>§</sup> % (95% CI)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Пълен отговор	1,2%	0,5%
Частичен отговор	47%	19%
р-стойност <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Продължителност на отговора</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% с продължителност ≥ 12 месеца <sup>#</sup>	53%	27%

\* Общо 113 пациенти (57%), които са преустановили лечението в рамото с плацебо плюс химиотерапия, са преминали към монотерапия с пембролизумаб или са получили инхибитор на контролна точка като последваща терапия

<sup>†</sup> Въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

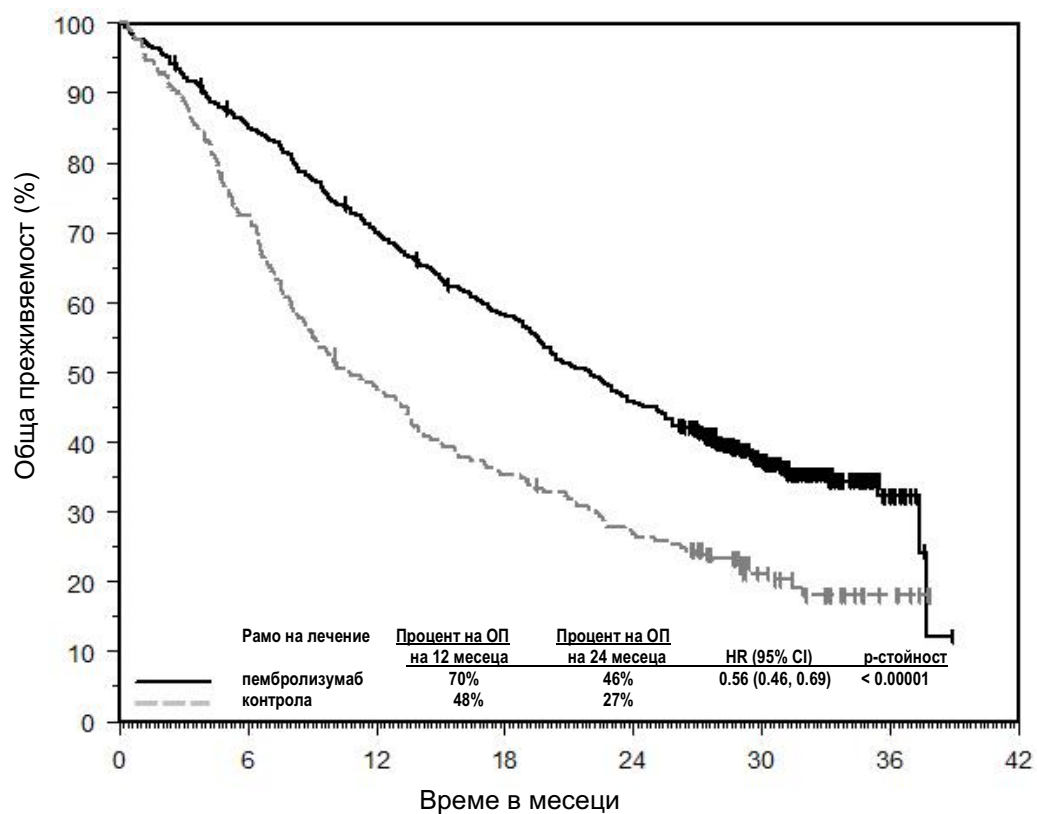
<sup>‡</sup> Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

<sup>§</sup> Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

<sup>¶</sup> Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen стратифициран по PD-L1 статус, химиотерапия с платина и тютюнопушене

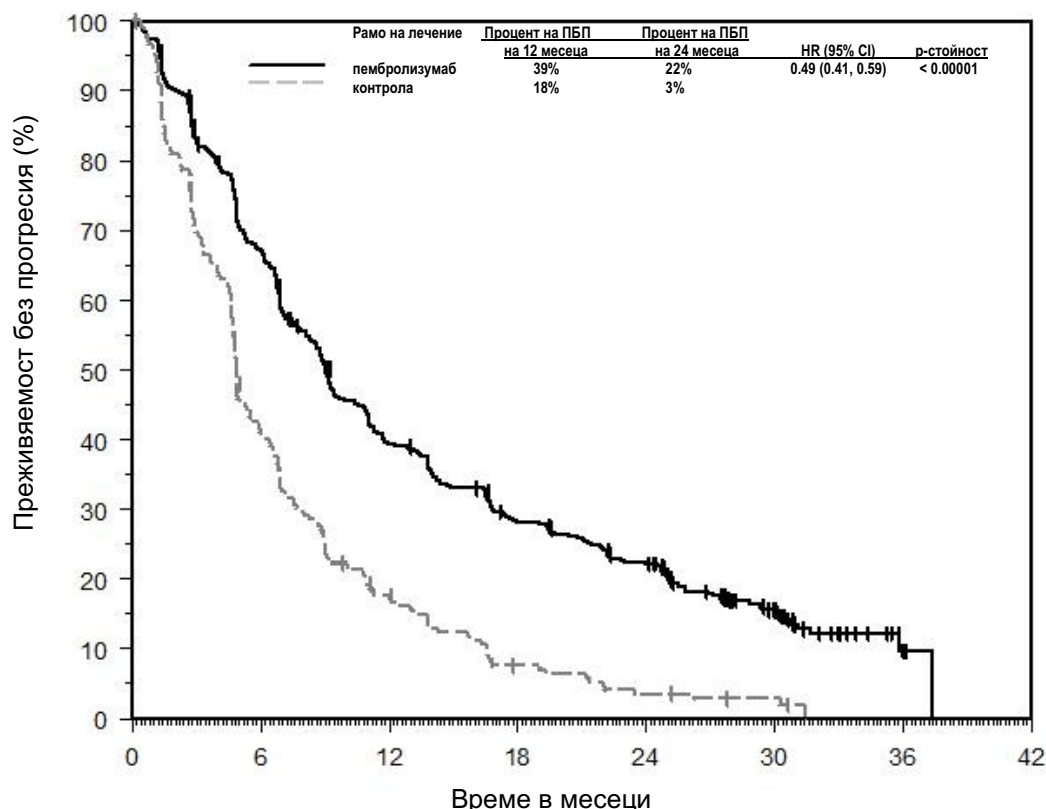
<sup>#</sup> Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

**Фигура 14: Криви на Карпан-Меер за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-189 (intent-to-treat популация)**



Брой на пациенти в риск	0	6	12	18	24	30	36	42
пембролизумаб:	410	347	283	234	184	86	12	0
контрола:	206	149	98	72	55	25	5	0

**Фигура 15: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо**  
**В**  
**KEYNOTE-189 (intent-to-treat популация)**



Брой на пациенти в риск	0	6	12	18	24	30	36	42
пембролизумаб:	410	270	154	107	80	32	2	0
контрола:	206	83	33	13	6	3	0	0

Извършен е анализ в KEYNOTE-189 на пациенти с PD-L1 TPS < 1% [комбинация с пембролизумаб: n=127 (31%) спрямо химиотерапия: n=63 (31%)], TPS 1-49% [комбинация с пембролизумаб: n=128 (31%) спрямо химиотерапия: n=58 (28%)] или ≥ 50% [комбинация с пембролизумаб: n=132 (32%) спрямо химиотерапия: n=70 (34%)] (вж. таблица 17).

**Таблица 17: Резултати за ефикасност според PD-L1 експресия в KEYNOTE-189\***

Крайна точка	Комбинирано лечение с пембролизумаб	Химиотерапия	Комбинирано лечение с пембролизумаб	Химиотерапия	Комбинирано лечение с пембролизумаб	Химиотерапия
	TPS < 1%		TPS 1 до 49%		TPS ≥ 50%	
ОП Коефициент на риск† (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
ПБП Коефициент на риск† (95% CI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ЧОО %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

\* Въз основа на окончателния анализ

† Коефициент на риск (комбинирано лечение с пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

В окончателния анализ общо 57 пациенти с NSCLC на възраст ≥ 75 години са включени в проучването KEYNOTE-189 (35 в комбинация с пембролизумаб и 22 в контролата). В рамките на тази подгрупа в проучването е съобщен HR=1,54 [95% CI 0,76; 3,14] в ОП и HR=1,12 [95% CI 0,56; 2,22] в ПБП за комбинирано лечение с пембролизумаб, спрямо химиотерапия. Данните



за ефикасност на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия с платина са ограничени при тази популация пациенти.

KEYNOTE-407: Контролирано проучване на комбинирана терапия при нелекувани пациенти със сквамозен NSCLC

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел или в комбинация с карбоплатин и *nab*-паклитаксел е изследвана в проучване KEYNOTE-407, рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване. Основните критерии за включване в това проучване са метастатичен сквамозен NSCLC, независимо от статуса на туморната PD-L1 експресия, и без предходна системна терапия за метастатично заболяване. Пациентите с автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2-годишно лечение; заболяване, което изисква имunosупресия или пациенти, получили повече от 30 Gy при торакална лъчетерапия през последните 26 седмици не са включвани. Рандомизирането е стратифицирано според туморната PD-L1 експресия (TPS < 1% [отрицателен] спрямо TPS ≥ 1%), по преценка на изследователя - паклитаксел или *nab*-паклитаксел и географския регион (Източна Азия спрямо държавите извън Източна Азия). Пациентите са рандомизирани (1:1) в едно от следните терапевтични рамена с интравенозна инфузия:

- Пембролизумаб 200 mg и карбоплатин AUC 6 mg/ml/min на Ден 1 от всеки 21-дневен цикъл за 4 цикъла, и паклитаксел 200 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1 от всеки 21-дневен цикъл за 4 цикъла, или *nab*-паклитаксел 100 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1, 8 и 15 от всеки 21-дневен цикъл за 4 цикъла, последвани от пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици. Пембролизумаб е приложен преди химиотерапията на Ден 1.
- Плацебо и карбоплатин AUC 6 mg/ml/min на Ден 1 от всеки 21-дневен цикъл за 4 цикъла и паклитаксел 200 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1 от всеки 21-дневен цикъл за 4 цикъла, или *nab*-паклитаксел 100 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1, 8 и 15 от всеки 21-дневен цикъл за 4 цикъла, последвани от плацебо на всеки 3 седмици.

Лечението с пембролизумаб или плацебо продължава до дефинирана съгласно RECIST 1.1 прогресия на заболяването, определена чрез BICR, неприемлива токсичност, или максимум 24 месеца. Приложението на пембролизумаб е допустимо след дефинирана съгласно RECIST прогресия на заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и има клинична полза, определена от изследователя.

На пациенти в рамото на плацебо е предложен прием на пембролизумаб като монотерапия по време на прогресия на заболяването.

Оценка на туморния статус е правена на всеки 6 седмици до седмица 18, на всеки 9 седмици до седмица 45 и след това на всеки 12 седмици.

Общо 559 пациенти са рандомизирани. Характеристиките на популацията в проучването включват: медиана на възрастта 65 години (диапазон: 29 до 88); 55% на възраст 65 години или по-възрастни; 81% мъже; 77% от бялата раса; функционален статус по ECOG 0 (29%) и 1 (71%); и 8% с лекувани мозъчни метастази на изходно ниво. Тридесет и пет процента имат PD-L1 експресия на тумора TPS < 1% [отрицателен]; 19% са от Източна Азия; и 60% получават паклитаксел.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са ОП и ПБП (оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1). Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ЧОО и продължителност на отговора, оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1. Таблица 18 обобщава ключовите измерители за ефикасност, а на Фигури 16 и 17 са представени кривите на Kaplan-Meier за ОП и ПБП, въз основа на окончателния анализ с медиана на проследяване 14,3 месеца.

Таблица 18: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-407

Крайна точка	Пембролизумаб Карбоплатин Паклитаксел/ <i>nab</i> -паклитаксел n=278	Плацебо Карбоплатин Паклитаксел/ <i>nab</i> -паклитаксел n=281
<b>ОП*</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	168 (60%)	197 (70%)
Медиана в месеци (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-стойност <sup>‡</sup>	0,0006	
<b>ПБП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	217 (78%)	252 (90%)
Медиана в месеци (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-стойност <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Пълен отговор	2,2%	3,2%
Частичен отговор	60%	35%
p-стойност <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Продължителност на отговора</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% с продължителност ≥ 12 месеца <sup>¶</sup>	38%	25%

\* Общо 138 пациенти (51%), които са преустановили лечението в рамките с плацебо плюс химиотерапия, са преминали към монотерапия с пембролизумаб или са получили инхибитор на контролна точка като последваща терапия

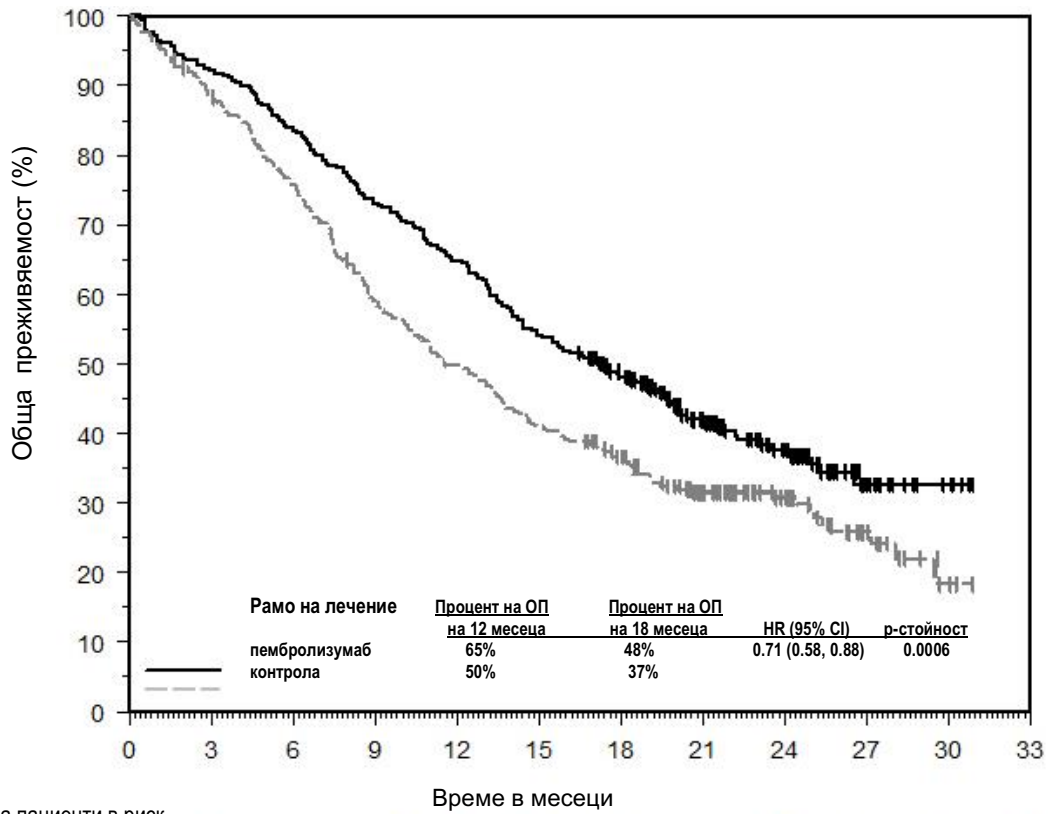
† Въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

‡ Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

§ Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen

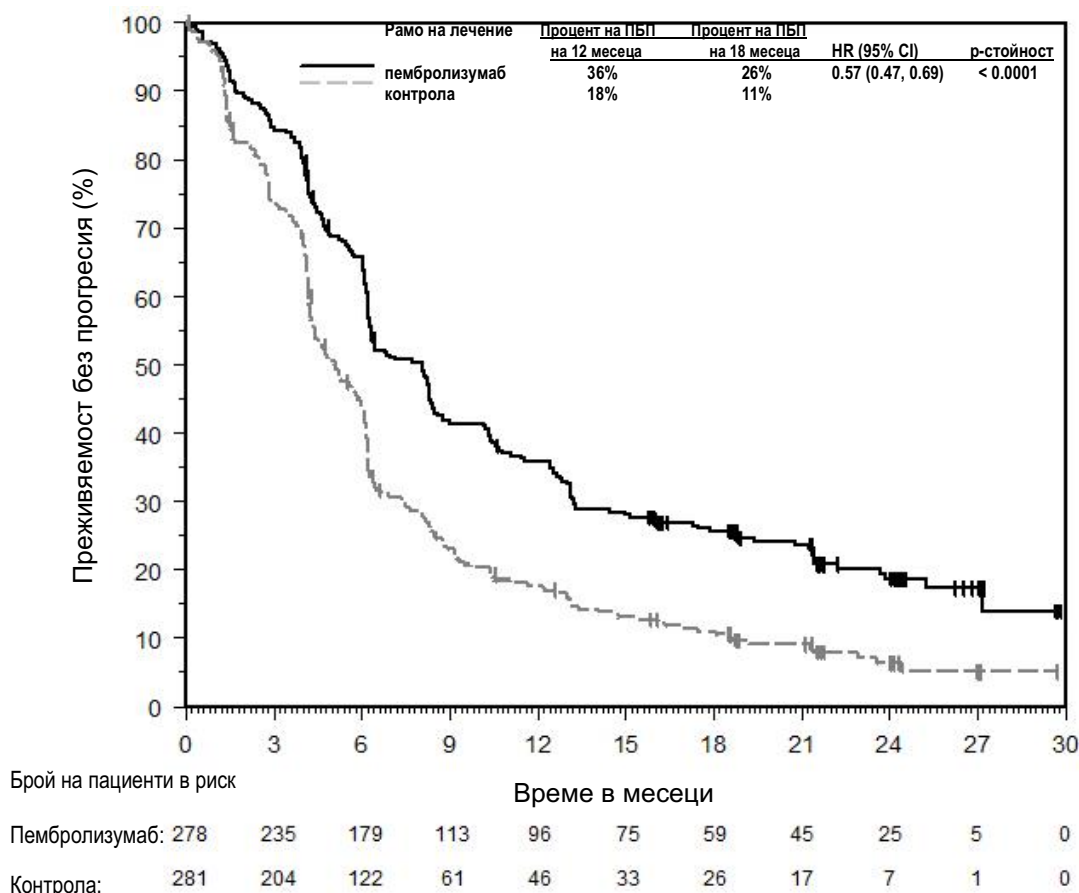
¶ Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

Фигура 16: Криви на Карпан-Меиер за обща преживяемост в KEYNOTE-407



Брой на пациенти в риск	Време в месеци											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
пембролизумаб:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
контрола:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Фигура 17: Криви на Карпан-Меier за преживяемост без прогресия в KEYNOTE-407



Извършен е анализ в KEYNOTE-407 на пациенти с PD-L1 TPS < 1% [рамо с пембролизумаб плюс химиотерапия: n=95 (34%) спрямо рамо с плацебо плюс химиотерапия: n=99 (35%)], TPS 1% до 49% [рамо с пембролизумаб плюс химиотерапия: n=103 (37%) спрямо рамо с плацебо плюс химиотерапия: n=104 (37%)] или TPS ≥ 50% [рамо с пембролизумаб плюс химиотерапия: n=73 (26%) спрямо рамо с плацебо плюс химиотерапия: n=73 (26%)] (вж. таблица 19).

Таблица 19: Резултати за ефикасност според PD-L1 експресия в KEYNOTE-407\*

Крайна точка	Комбинирано лечение с пембролизумаб		Химиотерапия		Комбинирано лечение с пембролизумаб		Химиотерапия	
	TPS < 1%		TPS 1 до 49%		TPS ≥ 50%			
ОП Коефициент на риск† (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)			
ПБП Коефициент на риск† (95% CI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)			
ЧОО %	67%		41%		55%		42%	
	64%		30%					

\* Въз основа на окончателния анализ

† Коефициент на риск (комбинирано лечение с пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

В окончателния анализ общо 65 пациенти с NSCLC на възраст ≥ 75 години са включени в проучването KEYNOTE-407 (34 в комбинация с пембролизумаб и 31 в контролата). В рамките на тази подгрупа в проучването е съобщен HR=0,81 [95% CI 0,43; 1,55] в ОП, HR=0,61 [95% CI 0,34; 1,09] в ПБП, и ЧОО 62% и 45% за комбинирано лечение с пембролизумаб, спрямо

химиотерапия. Данните за ефикасност на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия с платина са ограничени при тази популация пациенти.

**KEYNOTE-010: Контролирано проучване на пациенти с NSCLC с предшестваща химиотерапия**

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са изследвани в KEYNOTE-010, многоцентрово, отворено, контролирано проучване за лечение на авансирал NSCLC при пациенти с предшестващо лечение с платина-базирана химиотерапия. Пациентите имат PD-L1 експресия с  $\geq 1\%$  TPS въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. При пациенти с EGFR активираща мутация или ALK транслокация се наблюдава също прогресия на заболяването при одобрена терапия за тези мутации, преди да получат пембролизумаб. Пациентите са рандомизирани (1:1:1) за прием на пембролизумаб с доза 2 (n=344) или 10 mg/kg TT (n=346) на всеки 3 седмици, или доцетаксел с доза 75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици (n=343) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване, заболяване, което изисква имunosупресия; или които са получили повече от 30 Gy при торакално облъчване през последните 26 седмици. Оценка на туморния статус се извършва на всеки 9 седмици.

Характеристиките на изходно ниво на тази популация включват: медиана на възрастта 63 години (42% са на възраст 65 години или повече); 61% са мъже; 72% са от бялата раса и 21% са от азиатски произход, и съответно 34% и 66% са с функционален статус по ECOG 0 и 1. Характеристиките на заболяването са сквамозен (21%) и несквамозен (70%) NSCLC; стадий IIIA (2%); стадий IIIB (7%); стадий IV (91%); стабилни мозъчни метастази (15%) и честотата на мутации е EGFR (8%) или ALK (1%). Предшестващата терапия включва платина-базирана дублетна комбинация (100%); пациентите получават една (69%) или две, или повече (29%) терапевтични линии.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са ОП и ПБП, оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ЧОО и продължителност на отговора. Таблица 20 обобщава ключовите измерители за ефикасност за цялата популация (TPS  $\geq 1\%$ ) и за подгрупа от пациенти с TPS  $\geq 50\%$ , а Фигура 18 представя кривите на Kaplan-Meier за ОП (TPS  $\geq 1\%$ ), въз основа на окончателен анализ с медиана на проследяване от 42,6 месеца.

**Таблица 20: Отговор към пембролизумаб 2 или 10 mg/kg TT на всеки 3 седмици при пациенти с NSCLC с предшестващо лечение в KEYNOTE-010**

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg TT на всеки 3 седмици	Пембролизумаб 10 mg/kg TT на всеки 3 седмици	Доцетаксел 75 mg/m <sup>2</sup> на всеки 3 седмици
<b>TPS <math>\geq 1\%</math></b>			
Брой на пациентите	344	346	343
<b>ОП</b>			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
р-стойност <sup>†</sup>	0,00128	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
<b>ПБП<sup>‡</sup></b>			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
р-стойност <sup>†</sup>	0,065	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
<b>Честота на обективен отговор<sup>‡</sup></b>			
ЧОО % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg TT на всеки 3 седмици	Пембролизумаб 10 mg/kg TT на всеки 3 седмици	Доцетаксел 75 mg/m <sup>2</sup> на всеки 3 седмици
Пълен отговор	2%	3%	0%
Частичен отговор	18%	18%	9%
<b>Продължителност на отговора<sup>‡,§</sup></b>			
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% продължаващи <sup>¶</sup>	42%	43%	6%
<b>TPS ≥ 50%</b>			
Брой на пациентите	139	151	152
<b>ОП</b>			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-стойност <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
<b>ПБП<sup>‡</sup></b>			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-стойност <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
<b>Честота на обективен отговор<sup>‡</sup></b>			
ЧОО % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Пълен отговор	4%	4%	0%
Частичен отговор	27%	28%	9%
<b>Продължителност на отговора<sup>‡,§</sup></b>			
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% продължаващи <sup>¶</sup>	55%	47%	8%

\* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с доцетаксел) въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

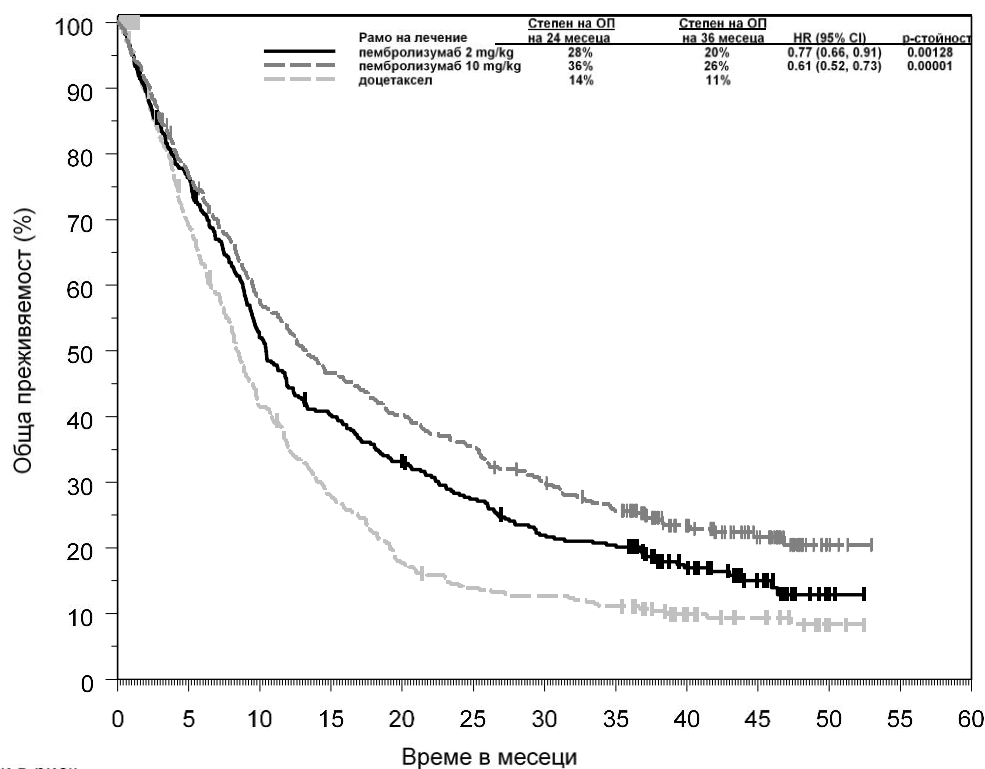
† Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

‡ Оценен чрез BICR с помощта на RECIST 1.1

§ Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

¶ Продължаващи с отговор включва всички отговорили пациенти, които по време на анализите са живи, без прогресия на заболяването, не са започнали нови противотуморни терапии и за които не е установено, че са изгубени за проследяването

**Фигура 18: Криви на Карпан-Меиер за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-010 (пациенти с PD-L1 експресия TPS ≥ 1%, intent-to-treat популация)**



Брой на пациенти в риск

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
пембролизумаб 2 mg/kg:	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
пембролизумаб 10 mg/kg:	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
доцетаксел:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

Резултатите за ефикасност са сходни при 2 mg/kg ТТ и 10 mg/kg ТТ терапевтични рамена на пембролизумаб. Резултатите за ефикасност по отношение на ОП са последователни, независимо от възрастта на туморната биопсия (нови спрямо архивни) въз основа на междугрупово сравнение.

При анализи на подгрупи се наблюдава намалена полза по отношение на преживяемостта с пембролизумаб в сравнение с доцетаксел при пациенти, които никога не са били пушачи или пациенти с тумори, с EGFR активиращи мутации, които са получили най-малко платина-базирана химиотерапия и тирозинкиназен инхибитор. Въпреки това, поради малкия брой пациенти, окончателни изводи не могат да се направят от тези данни.

Ефикасността и безопасността на пембролизумаб при пациенти с тумори, които не експресират PD-L1, не са установени.

#### Класически Ходжкинов лимфом

#### KEYNOTE-204: Контролирано проучване при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом (сНЛ)

Ефикасността на пембролизумаб е изследвана в KEYNOTE-204, рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество проучване при 304 пациенти с рецидивиращ или рефрактерен сНЛ. Пациенти с активен, неинфекциозен пневмонит, алогенна HSCT в рамките на последните 5 години (или > 5 години, но със симптоми на GVHD), активно аутоимунно заболяване, заболяване, което изисква имunosупресия, или активна инфекция, която изисква системна терапия, не са допуснати за участие в проучването. Рандомизирането е стратифицирано според предходна ASCT (да спрямо не) и статус на заболяването след терапия от първа линия (първично рефрактерно заболяване спрямо рецидив по-малко от 12 месеца след

приключване на терапията спрямо рецидив 12 месеца или повече след приключване на терапията). Пациентите са рандомизирани (1:1) в едно от следните терапевтични рамена:

- Пембролизумаб 200 mg интравенозно на всеки 3 седмици
- Брентуксимаб ведотин (BV) 1,8 mg/kg ТТ интравенозно на всеки 3 седмици.

Пациентите получават пембролизумаб 200 mg интравенозно на всеки 3 седмици до неприемлива токсичност или документирана прогресия на заболяването, или максимум за 35 цикъла. Понастоящем има ограничени данни за продължителността на отговора, след прекратяване на приложението на пембролизумаб на цикъл 35. Отговорът е оценен на всеки 12 седмици, с първата планирана оценка след изходно ниво на седмица 12.

Сред 304 пациенти в KEYNOTE-204 има субпопулация, състояща се от 112 пациенти с неуспешна трансплантация преди включване в проучването и 137 с 2 или повече неуспешни предходни терапии и които не отговарят на условията за ASCT при включване в проучването. Характеристиките на изходно ниво на тези 249 пациенти са: медиана на възрастта 34 години (11% на възраст 65 години или по-възрастни); 56% мъже; 80% от бялата раса и 7% от азиатски произход, и 58% и 41% с функционален статус по ECOG съответно 0 и 1. Приблизително 30% са рефрактерни на химиотерапия от първа линия и ~ 45% са получили предходна ASCT. Най-често срещания сНЛ хистологичен подвид е нодуларна склероза (~81%), а масивно заболяване, В симптоми и засягане на костен мозък са наблюдавани съответно при приблизително 21%, 28% и 4% от пациентите.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е ПБП, а вторичният измерител на резултата за ефикасност е ЧОО, и двата оценени от BICR в съответствие с ревизираните през 2007 г. критерии на Международната работна група (International Working Group, IWG).

Допълнителният първичен измерител на резултата за ефикасност ОП официално не е оценен по време на анализа. При ITT популацията медианата на времето на проследяване за 151 пациенти, лекувани с пембролизумаб, е 24,9 месеца (диапазон: 1,8 до 42,0 месеца). Първоначалният анализ показва HR за ПБП 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88) с едностранна р-стойност 0,0027. ЧОО е 66% за пембролизумаб в сравнение с 54% за стандартна терапия, с р-стойност 0,0225.

Таблица 21 обобщава резултатите за ефикасност в субпопулацията. Резултатите за ефикасност в тази субпопулация съответстват с ITT популацията. Кривите на Kaplan-Meier за ПБП за тази субпопулация са представени на Фигура 19.



**Таблица 21: Резултати за ефикасност при пациенти с сНЛ с неуспешна трансплантация преди включване в проучването или с 2 или повече неуспешни предходни терапии и които не отговарят на условията за ASCT в KEYNOTE-204**

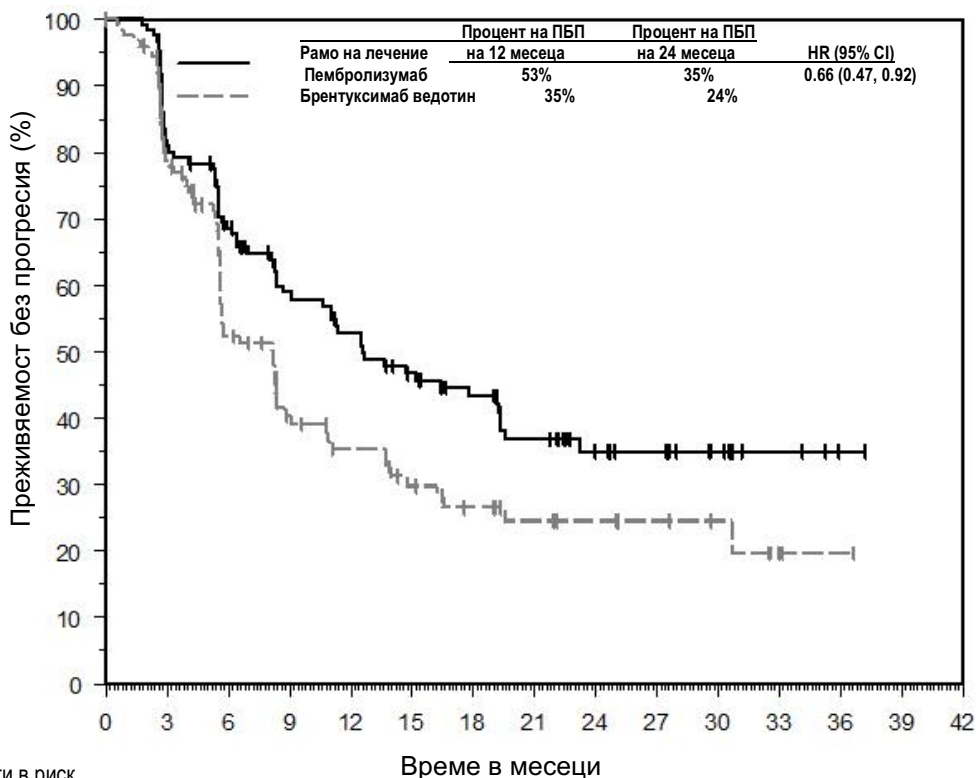
Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=124	Брентуксимаб ведотин 1,8 mg/kg TT на всеки 3 седмици n=125
<b>ПБП</b>		
Брой (%) пациенти със събитие	68 (55%)	75 (60%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Медиана в месеци (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО ‡ % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Пълен отговор	27%	22%
Частичен отговор	39%	33%
Стабилно заболяване	12%	23%
<b>Продължителност на отговора</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Брой пациенти (%¶) с продължителност ≥6 месеца	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Брой пациенти (%¶) с продължителност ≥12 месеца	37 (61,7%)	17 (49,0%)

\* Въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

‡ Въз основа на пациенти с най-добър общ отговор, като пълен или частичен отговор

¶ Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier

**Фигура 19: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо при пациенти с сНЛ с неуспешна трансплантация преди включване в проучването или пациенти с 2 или повече неуспешни предходни терапии и които не отговарят на условията за ASCT в KEYNOTE-204**



Брой на пациенти в риск	Време в месеци														
Пембролизумаб:	124	94	76	59	52	43	36	28	17	14	9	4	1	0	0
Брентуксимаб ведотин:	125	85	52	34	26	20	15	12	9	7	5	2	1	0	0

KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013: Отворени проучвания при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен сНЛ

Ефикасността на пембролизумаб е изследвана в KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013, две многоцентрови, отворени проучвания за лечение на 241 пациенти с сНЛ. В тези проучвания са включени пациенти, при които ASCT е била неуспешна и не са се повлияли от лечението с BV, които не са отговорили на условията за ASCT, защото не са могли да постигнат пълна или частична ремисия след приложената спасителна химиотерапия и не са се повлияли от лечението с BV, или при които ASCT е била неуспешна и не са получили BV. Пет участници в проучванията не са отговорили на условията за ASCT поради причини, различни от неповлияване от спасителната химиотерапия. И в двете проучвания са включени пациенти, независимо от експресията на PD-L1. Пациенти с активен, неинфекциозен пневмонит, аlogenна трансплантация в рамките на последните 5 години (или > 5 години, но с GVHD), активно аутоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия, не са допуснати за участие в проучванията. Пациентите получават пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици (n = 210; KEYNOTE-087) или 10 mg/kg TT на всеки 2 седмици (n = 31; KEYNOTE-013) до неприемлива токсичност или документирана прогресия на заболяването.

Сред пациентите, участващи в KEYNOTE-087, характеристиките на изходно ниво са медиана на възрастта 35 години (9% на възраст 65 години или по-възрастни); 54% мъже; 88% от бялата раса; и 49% и 51% с функционален статус по ECOG съответно 0 и 1. Медианата на броя на предходните линии на терапия, прилагани за лечение на сНЛ, е 4 (диапазон: от 1 до 12). Осемдесет и един процента са рефрактерни на поне една предходна терапия, включително и 34%, които са били рефрактерни на лечение от първа линия. Шестдесет и един процента от пациентите са имали ASCT, 38% не са отговаряли на условията за трансплантация; 17% не са

лекувани предходно с брентуксимаб ведотин; и 37% от пациентите са с предходна лъчетерапия. Подвидовете заболявания са 81% нодуларна склероза, 11% смесеноклетъчен, 4% с лимфоцитно преобладаване и 2% с лимфоцитно изчерпване.

Сред пациентите, участващи в KEYNOTE-013, характеристиките на изходно ниво са медиана на възрастта 32 години (7% на възраст 65 години или по-възрастни), 58% мъже, 94% от бялата раса; и 45% и 55% с функционален статус по ECOG съответно 0 и 1. Медианата на броя на предходните линии на терапия, прилагани за лечение на сНЛ е 5 (диапазон: 2 до 15). Осемдесет и четири процента са рефрактерни на поне една предходна терапия, като 35% са били рефрактерни на лечение от първа линия. Седемдесет и четири процента от пациентите са имали ASCT, 26% не са отговаряли на условията за трансплантация и 45% от пациентите са с предходна лъчетерапия. Подвидовете заболявания са 97% нодуларна склероза и 3% смесеноклетъчен.

Първичните измерители на резултата за ефикасност (ЧОО и CRR) са оценени от BICR в съответствие с критериите на IWG от 2007 г. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са продължителност на отговора, ПБП и ОП. Отговорът е оценен в KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013 на всеки 12 и 8 седмици, съответно, като първото планирано оценяване след изходното ниво е на седмица 12. Основните резултати за ефикасността са обобщени в Таблица 22.

**Таблица 22: Резултати за ефикасността при KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013**

	<b>KEYNOTE-087*</b>	<b>KEYNOTE-013†</b>
<b>Крайна точка</b>	<b>Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=210</b>	<b>Пембролизумаб 10 mg/kg TT на всеки 2 седмици n=31</b>
<b>Честота на обективен отговор‡</b>		
ЧОО % (95% CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Пълна ремисия	28%	19%
Частична ремисия	44%	39%
<b>Продължителност на отговора‡</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Не е достигната (0,0+; 45,6+)¶
% с продължителност ≥ 12 месеца	59%#	70% <sup>p</sup>
% с продължителност ≥ 24 месеца	45% <sup>в</sup>	---
% с продължителност ≥ 60 месеца	25% <sup>а</sup>	---
<b>Време до отговор</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	59 (28%)	6 (19%)
Процент на ОП на месец 12	96%	87%
Процент на ОП на месец 24	91%	87%
Процент на ОП на месец 60	71%	---

\* Медиана на времето на проследяване от 62,9 месеца

† Медиана на времето на проследяване от 52,8 месеца

‡ Оценен от BICR в съответствие с критериите на IWG от 2007 г. чрез ПЕТ КТ сканирания

§ Въз основа на отговорили пациенти (n=150) чрез независим преглед

¶ Въз основа на отговорили пациенти (n=18) чрез независим преглед

# Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier; включва 62 пациенти с отговор от 12 месеца или повече

<sup>p</sup> Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier; включва 7 пациенти с отговор от 12 месеца или повече

<sup>в</sup> Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier; включва 37 пациенти с отговор от 24 месеца или повече

<sup>а</sup> Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier; включва 4 пациенти с отговор от 60 месеца или повече

### Ефикасност при пациенти в старческа възраст

Общо 46 пациенти с cHL  $\geq$  65 години са лекувани с пембролизумаб в проучванията KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 и KEYNOTE-204. Данните от тези пациенти са твърде ограничени, за да се направи заключение за ефикасността при тази популация.

### Уротелен карцином

#### KEYNOTE-045: Контролирано проучване при пациенти с уротелен карцином, които са получили предходна платина-базирана химиотерапия

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са оценени в KEYNOTE-045, многоцентрово, отворено, рандомизирано (1:1), контролирано проучване за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелен карцином при пациенти с прогресия на заболяването по време на или след платина-базирана химиотерапия. Пациентите трябва да са получили платина-базирана схема от първа линия, за локално авансирало/метастатично заболяване или като неoadювантно/адювантно лечение, с рецидив/прогресия  $\leq$  12 месеца след завършване на терапията. Пациентите са рандомизирани (1:1), за прием на пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици (n=270) или, по избор на изследователя, за някоя от следните химиотерапевтични схеми, прилагани интравенозно на всеки 3 седмици (n=272): паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup> (n = 84), доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84) или винфлунин 320 mg/m<sup>2</sup> (n=87). Пациентите са лекувани с пембролизумаб до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Лечението може да продължи и след прогресия, ако пациентът е клинично стабилен и изследователят счита, че той получава клинична полза. Пациентите без прогресия на заболяването могат да бъдат лекувани до 24 месеца. От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване, заболяване, което изисква имunosупресия, и пациенти с повече от 2 предходни линии на системна химиотерапия за метастатичен уротелен карцином. Пациентите с функционален статус 2 по ECOG трябва да имат хемоглобин  $\geq$  10 g/dl, не трябва да имат чернодробни метастази и трябва да са получили последната доза от последно приложената химиотерапевтична схема  $\geq$  3 месеца преди включването. Оценката на туморния статус се извършва 9 седмици след първата доза, след това на всеки 6 седмици през първата година, и на всеки 12 седмици след това.

Сред 542 рандомизирани пациенти в KEYNOTE-045, характеристиките на изходно ниво са: медиана на възрастта 66 години (диапазон: 26 до 88), 58% на възраст 65 или повече години; 74% мъже; 72% от бялата раса и 23% от азиатски произход; 56% с функционален статус по ECOG 1 и 1% с функционален статус по ECOG 2; и 96% M1 заболяване, и 4% M0 заболяване. Осемдесет и седем процента от пациентите са имали висцерални метастази, включително 34% с чернодробни метастази. Осемдесет и шест процента са имали първичен тумор в долния тракт, а 14% са с първичен тумор в горния тракт. Петнадесет процента от пациентите са имали прогресия на заболяването след предходна платина-базирана неoadювантна или адювантна химиотерапия. Двадесет и един процента са получили 2 предшествващи системни схеми в условията на метастази. Седемдесет и шест процента от пациентите са получили преди това цисплатин, 23% са получили преди това карбоплатин и 1% са лекувани с други платина-базирани схеми.

Първичните резултати за ефикасност са ОП и ПБП, оценени чрез BICR, използвайки RECIST v1.1. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ЧОО (оценени чрез BICR с използване на RECIST v1.1) и продължителност на отговора. Таблица 23 обобщава ключовите измерители за ефикасност на ИТТ популацията при окончателния анализ. Кривите на Kaplan-Meier за ОП, въз основа на окончателния анализ са представени на Фигура 20. Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ОП и ЧОО при пациенти, рандомизирани на пембролизумаб, в сравнение с химиотерапията. Липсва статистически значима разлика между пембролизумаб и химиотерапията по отношение на ПБП.

**Таблица 23: Отговор към пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици при пациенти с уротелен карцином, с предшестваща химиотерапия в KEYNOTE-045**

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=270	Химиотерапия  n=272
<b>ОП</b>		
Брой (%) пациенти със събитие	200 (74%)	219 (81%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-стойност <sup>†</sup>	< 0,001	
Медиана в месеци (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
<b>ПБП<sup>‡</sup></b>		
Брой (%) пациенти със събитие	233 (86%)	237 (87%)
Коефициент на риск * (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-стойност <sup>†</sup>	0,313	
Медиана в месеци (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
<b>Честота на обективен отговор<sup>‡</sup></b>		
ЧОО % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-стойност <sup>§</sup>	< 0,001	
Пълен отговор	9%	3%
Частичен отговор	12%	8%
Стабилно заболяване	17%	34%
<b>Продължителност на отговор<sup>‡,¶</sup></b>		
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Брой пациенти (% <sup>#</sup> ) с продължителност ≥6 месеца	46 (84%)	8 (47%)
Брой пациенти (% <sup>#</sup> ) с продължителност ≥12 месеца	35 (68%)	5 (35%)

\* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия), въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

<sup>†</sup> Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

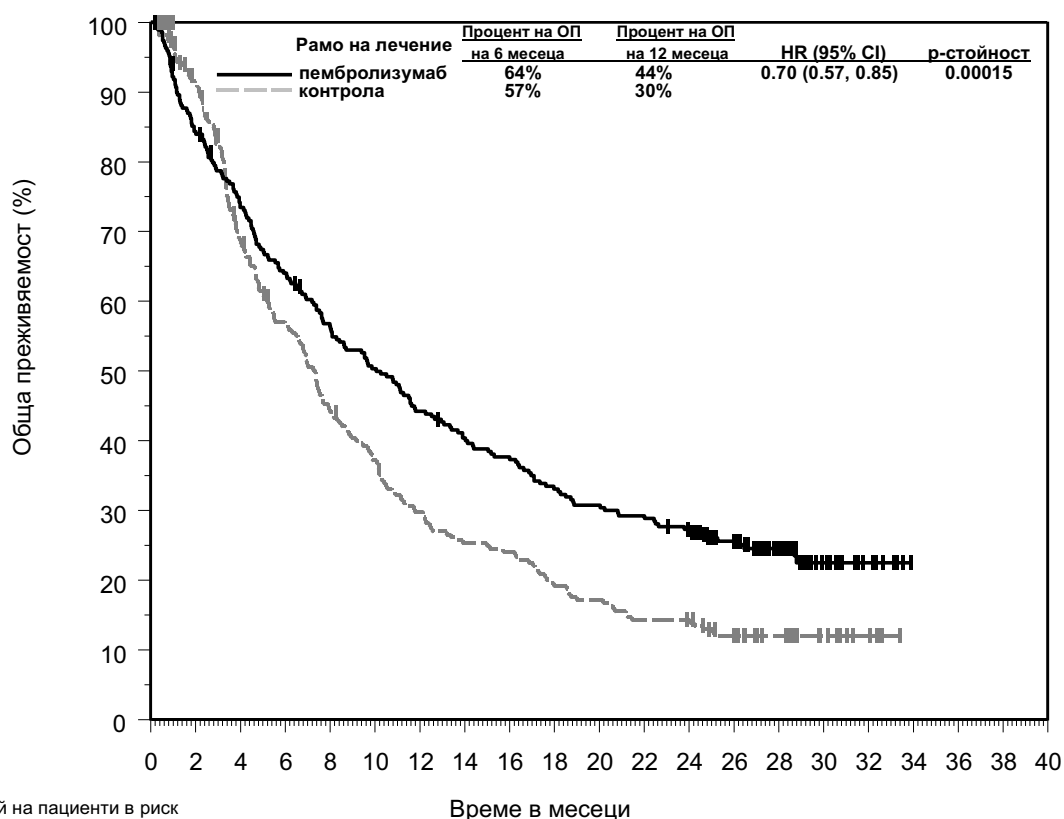
<sup>‡</sup> Оценен чрез BICR с помощта на RECIST 1.1

<sup>§</sup> Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen

<sup>¶</sup> Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

<sup>#</sup> Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier

**Фигура 20: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-045 (intent-to-treat популация)**



Брой на пациенти в риск

Време в месеци

Пембролизумаб:	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Контрола:	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

Извършен е анализ в KEYNOTE-045 при пациенти, при които за PD-L1 е наблюдаван CPS <10 [пембролизумаб: n=186 (69%) спрямо химиотерапия: n=176 (65%)] или ≥ 10 [пембролизумаб: n=74 (27%) спрямо химиотерапия: n=90 (33%)] в рамото на лечение с пембролизумаб и в рамото на лечение с химиотерапия (вж. Таблица 24).

**Таблица 24: ОП въз основа на експресията на PD-L1**

PD-L1 експресия	Пембролизумаб ОП въз основа на експресията на PD-L1 Брой (%) пациенти със събитие*	Химиотерапия Брой (%) пациенти със събитие*	Коефициент на риск† (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)

\* Въз основа на окончателния анализ

† Коефициент на риска (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия), въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

Съобщаваните от пациентите резултати (Patient-reported outcomes, PROs) са оценени с помощта на EORTC QLQ-C30. Удължено време до влошаване по EORTC QLQ-C30 общ здравен статус/QoL е наблюдавано при пациенти, лекувани с пембролизумаб в сравнение с химиотерапия по избор на изследователя (HR 0,70, 95% CI 0,55-0,90). За 15 седмици на проследяване, пациентите, лекувани с пембролизумаб, имат стабилен общ здравен статус/QoL, докато тези, лекувани с химиотерапия, избрана от изследователя, имат спад в общия здравен

статус/QoL. Тези резултати трябва да бъдат интерпретирани в контекста на плана на отвореното проучване и следователно да се разглеждат внимателно.

KEYNOTE-052: Отворено проучване при пациенти с уротелен карцином, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са изследвани в KEYNOTE-052, многоцентрово, отворено проучване за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелен карцином при пациенти, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия. Пациентите получават пембролизумаб с доза 200 mg на всеки 3 седмици до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Лечението може да продължи и след прогресията, ако пациентът е клинично стабилен и изследователят счита, че при него има клинична полза. Пациентите без прогресия на заболяването могат да бъдат лекувани до 24 месеца. Проучването изключва пациенти с автоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия. Оценката на туморния статус се извършва 9 седмици след първата доза, след това на всеки 6 седмици през първата година, и на всеки 12 седмици след това.

Сред 370 пациенти с уротелен карцином, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия, изходните характеристики са: медиана на възрастта 74 години (82% на възраст 65 или повече години); 77% мъже; и 89% от бялата раса и 7% от азиатски произход. Осемдесет и осем процента са имали M1 заболяване, а 12% са имали M0 заболяване. Осемдесет и пет процента от пациентите имат висцерални метастази, включително 21% с чернодробни метастази. Причините за несъответствие с условията за цисплатин включват: креатининов клирънс на изходно ниво <60 ml/min (50%), функционален статус по ECOG 2 (32%), функционален статус по ECOG 2 и креатининов клирънс на изходно ниво <60 ml/min (9%) и други (сърдечна недостатъчност клас III, периферна невропатия степен 2 или по-голяма и загуба на слуха степен 2 или по-голяма, 9%). Деветдесет процента от пациентите не са лекувани преди това, а 10% са получавали предходна адювантна или неoadювантна платина-базирана химиотерапия. Осемдесет и един процента имат първичен тумор в долния тракт, а 19% от пациентите имат първичен тумор в горния тракт.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е ЧОО, оценен чрез BICR, използвайки RECIST 1.1. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са продължителност на отговора, ПБП и ОП. Таблица 25 обобщава ключовите измерители за ефикасност за популацията в проучването при окончателния анализ, въз основа на медианата на времето на проследяване 11,4 месеца (диапазон: 0,1; 41,2 месеца) за всички пациенти.

**Таблица 25: Отговор към пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици при пациенти с уротелен карцином, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия в KEYNOTE-052**

Крайна точка	n=370
<b>Честота на обективен отговор*</b>	
ЧОО % (95% CI)	29% (24; 34)
Степен на контрол на заболяването†	47%
Пълен отговор	9%
Частичен отговор	20%
Стабилно заболяване	18%
<b>Продължителност на отговора</b>	
Медиана в месеци (диапазон)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% с продължителност ≥ 6 месеца	81%‡
<b>Време до отговор</b>	
Медиана в месеци (диапазон)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>ПБП*</b>	
Медиана в месеци (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
Процент на ПБП на месец 6	33%
Процент на ПБП на месец 12	22%
<b>ОП</b>	
Медиана в месеци (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
Процент на ОП на месец 6	67%
Процент на ОП на месец 12	47%

\* Оценена чрез BICR с помощта на RECIST 1.1

† Въз основа на най-добрия отговор на стабилно заболяване или по-добре

‡ Въз основа на оценките по Karlan-Meier; включва 84 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

Анализ е извършен в KEYNOTE-052 при пациенти с тумори, които експресират PD-L1 с CPS <10 (n = 251; 68%) или ≥10 (n = 110; 30%), въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (вж. Таблица 26).

**Таблица 26: ЧОО и ОП според PD-L1 експресия**

Крайна точка	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
<b>Честота на обективен отговор*</b>		
ЧОО % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
<b>ОП</b>		
Медиана в месеци (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
Процент на ОП на месец 12	41%	61%

\* BICR с помощта на RECIST 1.1

KEYNOTE-361 е фаза III, рандомизирано, контролирано, отворено клинично проучване на пембролизумаб със или без платина-базирана комбинирана химиотерапия (т.е. или цисплатин или карбоплатин с гемцитабин), спрямо химиотерапия, като първа линия на лечение при участници с авансирал или метастатичен уротелен карцином. Резултатите от KEYNOTE-361 за пембролизумаб в комбинация с химиотерапия не показват статистически значимо подобрение на ПБП, както е оценена чрез BICR с помощта на RECIST 1.1 (HR 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p=0,0033), и ОП (HR 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; p=0,0407) спрямо химиотерапия, приложена самостоятелно. Съгласно предварително уточнения ред на йерархическо тестване не могат да



бъдат направени официални тестове за статистическа значимост на пембролизумаб спрямо химиотерапия. Основните резултати за ефикасност на пембролизумаб като монотерапия при пациенти, при които е избран карбоплатин вместо цисплатин от изследователя като по-подходящ избор на химиотерапия, са сходни с резултатите в KEYNOTE-052. Резултатите за ефикасност при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  10 са сходни с общата популация, за която карбоплатин е избора за химиотерапия. Вижте Таблица 27 и Фигури 21 и 22.

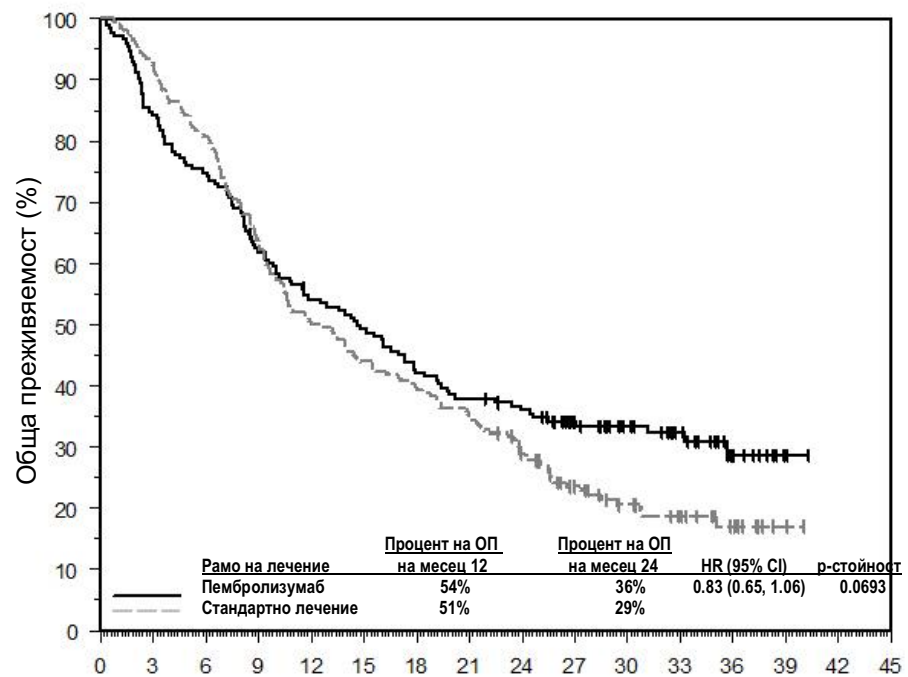
**Таблица 27: Отговор към пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици или химиотерапия при пациенти с предходно нелекуван уротелен карцином, при които е избран карбоплатин вместо цисплатин от изследователя като по-подходящ избор за химиотерапия в KEYNOTE-361**

Крайна точка	Пембролизумаб n=170	Химиотерапия n=196	Пембролизумаб CPS $\geq$ 10 n=84	Химиотерапия CPS $\geq$ 10 n=89
<b>Честота на обективен отговор*</b>				
ЧОО % (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Пълен отговор	10%	11%	12%	18%
Частичен отговор	18%	31%	18%	28%
<b>Продължителност на отговора*</b>				
Медиана в месеци (диапазон)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% с продължителност $\geq$ 12 месеца <sup>†</sup>	57%	30%	63%	38%
<b>ПБП*</b>				
Медиана в месеци (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)
Процент на ПБП на месец 12	25%	24%	26%	31%
<b>ОП</b>				
Медиана в месеци (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)
Процент на ОП на месец 12	54%	51%	57%	54%

\* Оценена чрез BICR с помощта на RECIST 1.1

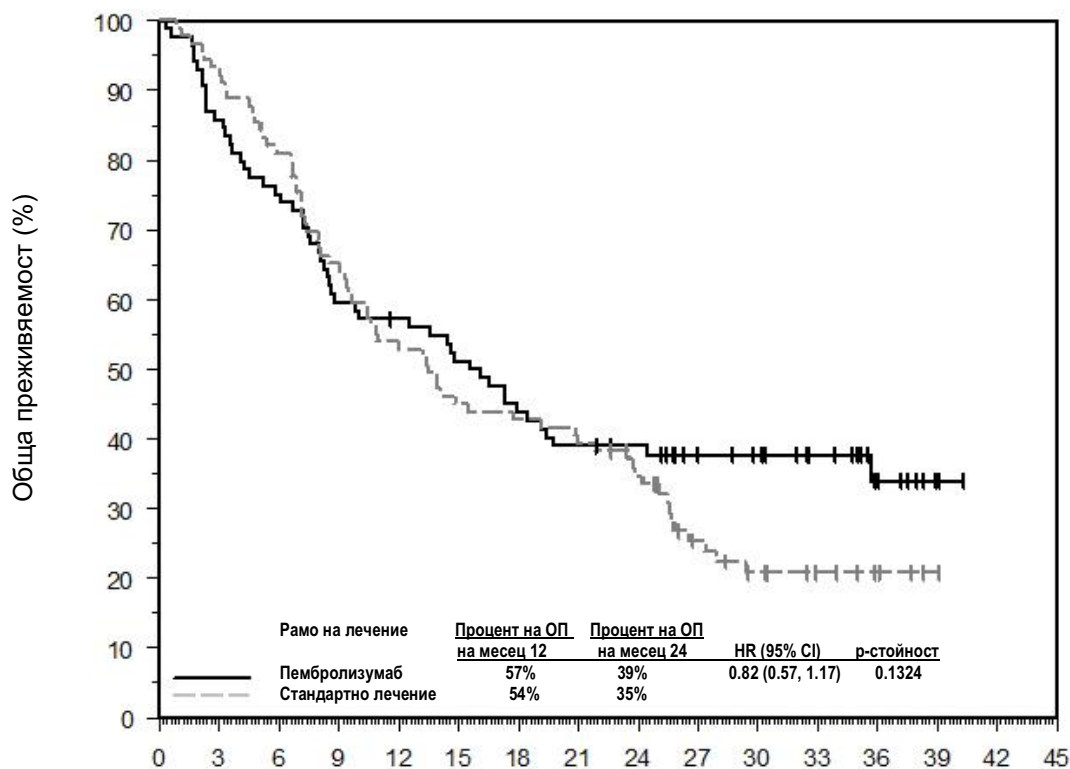
<sup>†</sup> Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier  
NR = не е достигната

**Фигура 21: Криви на Карпан-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-361 (intent-to-treat популация, избор на карбоплатин)**



Брой на пациенти в риск	Време в месеци															
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Пембролизумаб:	170	143	127	104	90	82	70	63	58	45	34	24	11	2	0	0
Стандартно лечение:	196	182	158	125	99	86	78	68	51	34	24	16	9	2	0	0

**Фигура 22: Криви на Карпан-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-361 (пациенти с PD-L1 експресия CPS  $\geq 10$ , intent-to-treat популация, избор на карбоплатин)**



Брой на пациенти в риск	Време в месеци															
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Пембролизумаб:	84	72	63	50	47	42	36	32	30	24	21	15	8	2	0	0
Стандартно лечение:	89	83	72	58	48	40	38	36	29	17	12	7	4	1	0	0

#### Сквамозноклетъчен карцином на главата и шията

#### KEYNOTE-048: Контролирано проучване за монотерапия и комбинирана терапия при нелекувани пациенти с рецидивиращ или метастатичен HNSCC

Ефикасността на пембролизумаб е проучена в KEYNOTE-048, многоцентрово, рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество проучване при пациенти с хистологично потвърден метастазирал или рецидивиращ HNSCC на устната кухина, фаринкса или ларинкса, които не са получили предходна системна терапия за рецидивиращо или метастатично заболяване и за които се счита, че са нелечими с локална терапия. Пациентите с назофарингеален карцином, активно автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на две годишно лечение или заболяване, което изисква имunosупресия, не са включвани в проучването. Рандомизирането е стратифицирано според туморната PD-L1 експресия (TPS  $\geq 50\%$  или  $< 50\%$ ), HPV статус (положителен или отрицателен) и ECOG PS (0 спрямо 1). Пациентите са рандомизирани 1:1:1 в едно от следните терапевтични рамена:

- Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици
- Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици, карбоплатин AUC 5 mg/ml/min на всеки 3 седмици или цисплатин 100 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици и 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup>/d 4 последователни дни на всеки 3 седмици (максимум 6 цикъла с платина и 5-FU)
- Цетуксимаб 400 mg/m<sup>2</sup> натоварваща доза, след това 250 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично, карбоплатин AUC 5 mg/ml/min на всеки 3 седмици или цисплатин 100 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици и 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup>/d 4 последователни дни на всеки 3 седмици (максимум 6 цикъла с платина и 5-FU)

Лечението с пембролизумаб продължава до дефинирана съгласно RECIST 1.1 прогресия на заболяването, определена от изследователя, неприемлива токсичност, или максимум 24 месеца. Приложението на пембролизумаб е допустимо след дефинирана съгласно RECIST прогресия на

заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и има клинична полза, определена от изследователя. Оценка на туморния статус е извършена на седмица 9 и след това на всеки 6 седмици през първата година, след което на всеки 9 седмици до 24 месеца.

Сред 882 пациенти в KEYNOTE-048, 754 (85%) имат тумори, които експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1, въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Характеристиките на изходно ниво на тези 754 пациенти включват: медиана на възрастта 61 години (диапазон: 20 до 94); 36% на възраст 65 години или по-възрастни; 82% мъже; 74% от бялата раса и 19% от азиатски произход, 61% с функционален статус по ECOG 1 и 77% бивши/настоящи пушачи. Характеристиките на заболяването са: 21% положителни за HPV и 95% имат заболяване стадий IV (стадий IVa 21%, стадий IVb 6% и стадий IVc 69%).

Първичните измерители на резултата за ефикасност са ОП и ПБП (оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1). Проучването показва статистически значимо подобрене на ОП за всички пациенти, рандомизирани на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия в сравнение със стандартното лечение (HR 0,72; 95% CI 0,60-0,87) и при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 CPS  $\geq$  1, рандомизирани на пембролизумаб като монотерапия в сравнение със стандартното лечение. Таблици 28 и 29 обобщават ключовите резултати за ефикасност на пембролизумаб при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1 в KEYNOTE-048 в окончателния анализ, извършен при медиана на проследяване от 13 месеца за пембролизумаб в комбинация с химиотерапия и при медиана на проследяване от 11,5 месеца за пембролизумаб като монотерапия. Кривите на Kaplan-Meier за ОП въз основа на окончателния анализ са представени на Фигури 23 и 24.

**Таблица 28: Резултати за ефикасност на пембролизумаб плюс химиотерапия в KEYNOTE-048 с PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  1)**

Крайна точка	Пембролизумаб + Химиотерапия с платина + 5-FU n=242	Стандартно лечение* n=235
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	177 (73%)	213 (91%)
Медиана в месеци (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-стойност <sup>‡</sup>	0,00002	
<b>ПБП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие (%)	212 (88%)	221 (94%)
Медиана в месеци (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-стойност <sup>‡</sup>	0,03697	
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО <sup>§</sup> % (95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Пълен отговор	7%	3%
Частичен отговор	30%	33%
p-стойност <sup>¶</sup>	0,4586	
<b>Продължителност на отговора</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% с продължителност $\geq$ 6 месеца	54%	34%

\* Цетуксимаб, платина и 5-FU

<sup>†</sup> Въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

<sup>‡</sup> Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

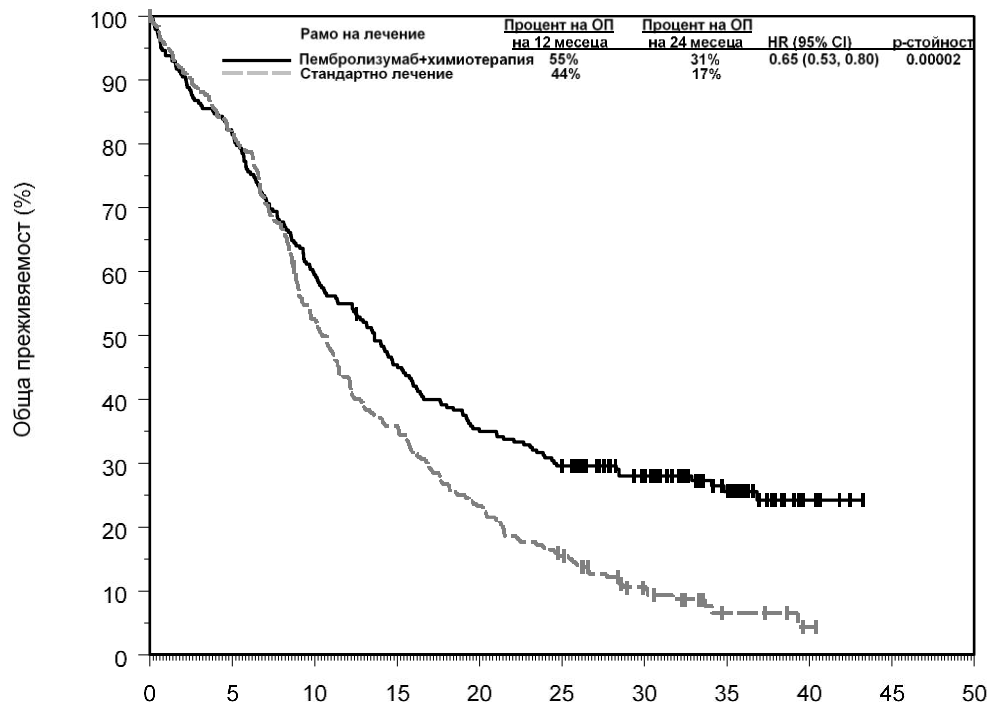
<sup>§</sup> Отговор: Най-добър обективен отговор, като потвърден пълен отговор или частичен отговор

<sup>¶</sup> Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen стратифициран според ECOG (0 спрямо 1),

HRV статус (положителен спрямо отрицателен) и PD-L1 статус (силно положителен спрямо не

силно положителен)

**Фигура 23: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост за пембролизумаб плюс химиотерапия в KEYNOTE-048 с PD-L1 експресия (CPS ≥ 1)**



Брой на пациенти в риск	Време в месеци										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Пембролизумаб + Химиотерапия:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Стандартно лечение:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

**Таблица 29: Резултати за ефикасност на пембролизумаб като монотерапия в KEYNOTE-048 с PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  1)**

Крайна точка	Пембролизумаб n=257	Стандартно лечение* n=255
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	197 (77%)	229 (90%)
Медиана в месеци (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-стойност <sup>‡</sup>	0,00133	
<b>ПБП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие (%)	228 (89%)	237 (93%)
Медиана в месеци (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-стойност <sup>‡</sup>	0,89580	
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО <sup>§</sup> % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Пълен отговор	5%	3%
Частичен отговор	14%	32%
p-стойност <sup>¶</sup>	1,0000	
<b>Продължителност на отговора</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% с продължителност $\geq$ 6 месеца	81%	36%

\* Цетуксимаб, платина и 5-FU

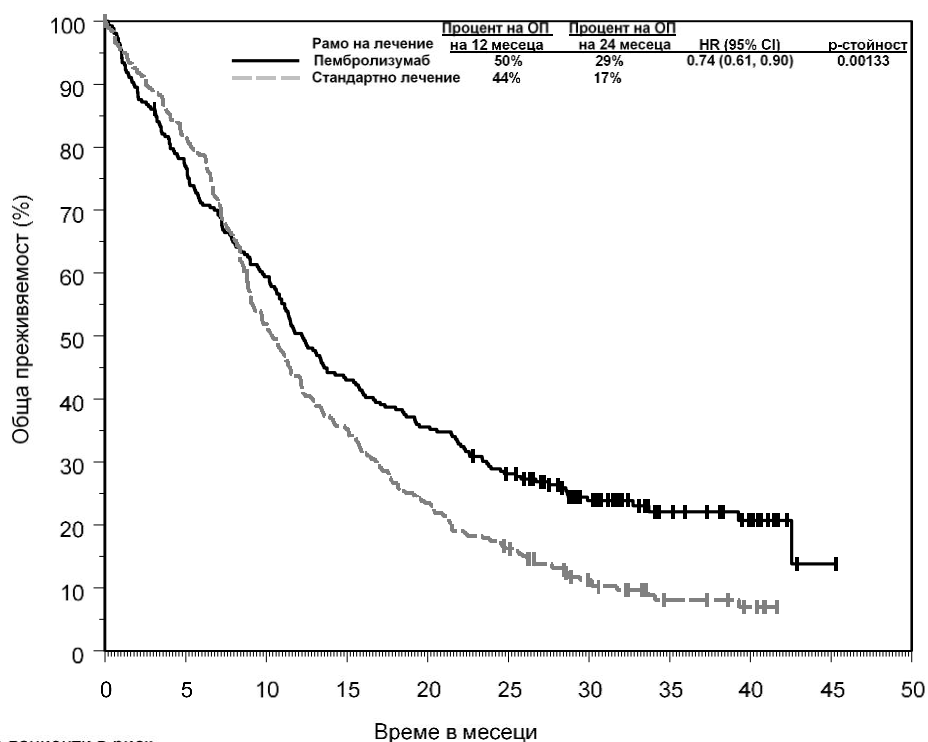
<sup>†</sup> Въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

<sup>‡</sup> Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

<sup>§</sup> Отговор: Най-добър обективен отговор, като потвърден пълен отговор или частичен отговор

<sup>¶</sup> Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen стратифициран според ECOG (0 спрямо 1), HPV статус (положителен спрямо отрицателен) и PD-L1 статус (силно положителен спрямо не силно положителен)

**Фигура 24: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост за пембролизумаб като монотерапия в KEYNOTE-048 с PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  1)**



Брой на пациенти в риск	Време в месеци										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
Пембролизумаб:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Стандартно лечение:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

Извършен е анализ в KEYNOTE-048 при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 CPS  $\geq$  20 [пембролизумаб плюс химиотерапия: n=126 (49%) спрямо стандартно лечение: n=110 (43%) и пембролизумаб като монотерапия: n=133 (52%) спрямо стандартно лечение: n=122 (48%)] (вж. Таблица 30).



**Таблица 30: Резултати за ефикасност на пембролизумаб плюс химиотерапия и пембролизумаб като монотерапия според PD-L1 експресия в KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)**

Крайна точка	Пембролизумаб + Химиотерапия с платина + 5-FU n=126	Стандартно лечение* n=110	Монотерапия с пембролизумаб n=133	Стандартно лечение* n=122
<b>ОП</b>				
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Медиана в месеци (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)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
р-стойност <sup>‡</sup>	0,00044		0,00010	
Процент на ОП на месец 6 (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)
Процент на ОП на месец 12 (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)
Процент на ОП на месец 24 (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)
<b>ПБП</b>				
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Медиана в месеци (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)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
р-стойност <sup>‡</sup>	0,02951		0,46791	
Процент на ПБП на месец 6(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)
Процент на ПБП на месец 12 (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)
Процент на ПБП на месец 24 (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)
<b>Честота на обективен отговор</b>				
ЧОО <sup>§</sup> % (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)
<b>Продължителност на отговора</b>				
Брой отговорили пациенти	54	42	31	44
Медиана в месеци (диапазон)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

\* Цетуксимаб, платина и 5-FU

† Въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

‡ Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

§ Отговор: Най-добър обективен отговор, като потвърден пълен отговор или частичен отговор

Извършен е експлораторен анализ на подгрупите в KEYNOTE-048 при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 CPS ≥ 1 до < 20 [пембролизумаб плюс химиотерапия: n=116 (45%) спрямо стандартно лечение: n=125 (49%) и пембролизумаб като монотерапия: n=124 (48%) спрямо стандартно лечение: n=133 (52%)] (вж. Таблица 31).

**Таблица 31: Резултати за ефикасност на пембролизумаб плюс химиотерапия и пембролизумаб като монотерапия според PD-L1 експресия в KEYNOTE-048 (CPS  $\geq$  1 до  $<$  20)**

Крайна точка	Пембролизумаб + Химиотерапия с платина + 5-FU n=116	Стандартно лечение* n=125	Монотерапия с пембролизумаб n=124	Стандартно лечение* n=133
<b>ОП</b>				
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Медиана в месеци (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)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Процент на ОП на месец 6 (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)
Процент на ОП на месец 12 (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)
Процент на ОП на месец 24 (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)
<b>ПБП</b>				
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Медиана в месеци (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)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Процент на ПБП на месец 6 (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)
Процент на ПБП на месец 12 (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)
Процент на ПБП на месец 24 (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)
<b>Честота на обективен отговор</b>				
ЧОО <sup>‡</sup> % (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)
<b>Продължителност на отговора</b>				
Брой отговорили пациенти	34	42	18	45
Медиана в месеци (диапазон)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

\* Цетуксимаб, платина и 5-FU

<sup>†</sup> Въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

<sup>‡</sup> Отговор: Най-добър обективен отговор, като потвърден пълен отговор или частичен отговор

NR = не е достигната

*KEYNOTE-040: Контролирано проучване при пациенти с HNSCC, с предходна платина-базирана химиотерапия*

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са проучени в KEYNOTE-040, многоцентрово, отворено, рандомизирано, контролирано проучване за лечение на хистологично потвърден рецидивиращ или метастатичен HNSCC на устната кухина, фаринкса или ларинкса при пациенти, които имат прогресия на заболяването по време на или след лечение с

платина-базирана химиотерапия, приложена за лечение на рецидивиращ или метастатичен HNSCC, или последваща платина-базирана химиотерапия, приложена като част от индукционна, съпътстваща или адювантна терапия и неподлежащи на локална терапия с лечебна цел. Пациентите са стратифицирани по PD-L1 експресия (TPS  $\geq$  50%), HPV статус и функционален статус по ECOG и след това са рандомизирани (1:1) да получават или пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици (n=247), или на една от трите стандартни терапии (n=248): метотрексат 40 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично (n=64), доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> веднъж на всеки 3 седмици (n=99), или натоварваща доза цетуксимаб 400 mg/m<sup>2</sup> и след това 250 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично (n=71). Лечението може да продължи след прогресия, ако пациентът е клинично стабилен и изследователя счита, че има клинична полза. От проучването са изключени пациенти с назофарингеален карцином, активно автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2-годишно лечение; заболяване, което изисква имunosупресия, или тези, на които са приложени предходни 3 или повече системни схеми на лечение за рецидивиращ и/или метастатичен HNSCC. Оценка на туморния статус е правена на седмица 9, след това на всеки 6 седмици до седмица 52, и на всеки 9 седмици до 24 месеца.

Сред 495 пациенти в KEYNOTE-040, 129 (26%) имат тумори, които експресират PD-L1 с TPS  $\geq$  50%, въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Характеристиките на изходно ниво на тези 129 пациенти включват: медиана на възрастта 62 години (40% на възраст 65 или по-възрастни); 81% мъже; 78% от бялата раса, 11% от азиатски произход и 2% чернокожи; 23% и 77% с функционален статус по ECOG съответно 0 или 1; а 19% с HPV позитивни тумори. Шестдесет и седем процента (67%) от пациентите имат M1 заболяване и по-голямата част имат заболяване стадий IV (стадий IV 32%, стадий IVa 14%, стадий IVb 4% и стадий IVc 44%). Шестнадесет процента (16%) имат прогресия на заболяването след приложение на неoadювантна или адювантна платина-базирана химиотерапия и 84% са получили 1-2 предходни системни схеми на лечение за метастатично заболяване.

Първичният резултат за ефикасност е ОП за ИТТ популацията. Първоначалните анализи показват HR от 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) за ОП с едностранна р-стойност от 0,0316. Медианата на ОП е 8,4 месеца за пембролизумаб в сравнение с 7,1 месеца за стандартно лечение. Таблица 32 обобщава ключовите измерители за ефикасност за популацията с TPS  $\geq$  50%. Кривите на Kaplan-Meier за ОП за популацията с TPS  $\geq$  50% са показани на фигура 25.

**Таблица 32: Ефикасност на пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици при пациенти с HNSCC с TPS  $\geq$  50%, на които е приложена предходна химиотерапия с платина в KEYNOTE-040**

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=64	Стандартно лечение* n=65
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	41 (64%)	56 (86%)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-стойност <sup>‡</sup>	0,001	
Медиана в месеци (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
<b>ПБП <sup>§</sup></b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	52 (81%)	58 (89%)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-стойност <sup>‡</sup>	0,003	
Медиана в месеци (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Процент (%) на месец 6 (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
<b>Честота на обективен отговор<sup>§</sup></b>		
ЧОО % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-стойност <sup>¶</sup>	0,0009	
Пълен отговор	5%	2%
Частичен отговор	22%	8%
Стабилно заболяване	23%	23%
<b>Продължителност на отговора <sup>§,#</sup></b>		
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Брой (% <sup>‡</sup> ) пациенти с продължителност $\geq$ 6 месеца	9 (66%)	2 (50%)

\* Метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб

<sup>†</sup> Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение със стандартно лечение), въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

<sup>‡</sup> Едностронна p-стойност въз основа на логаритмичен рангов тест

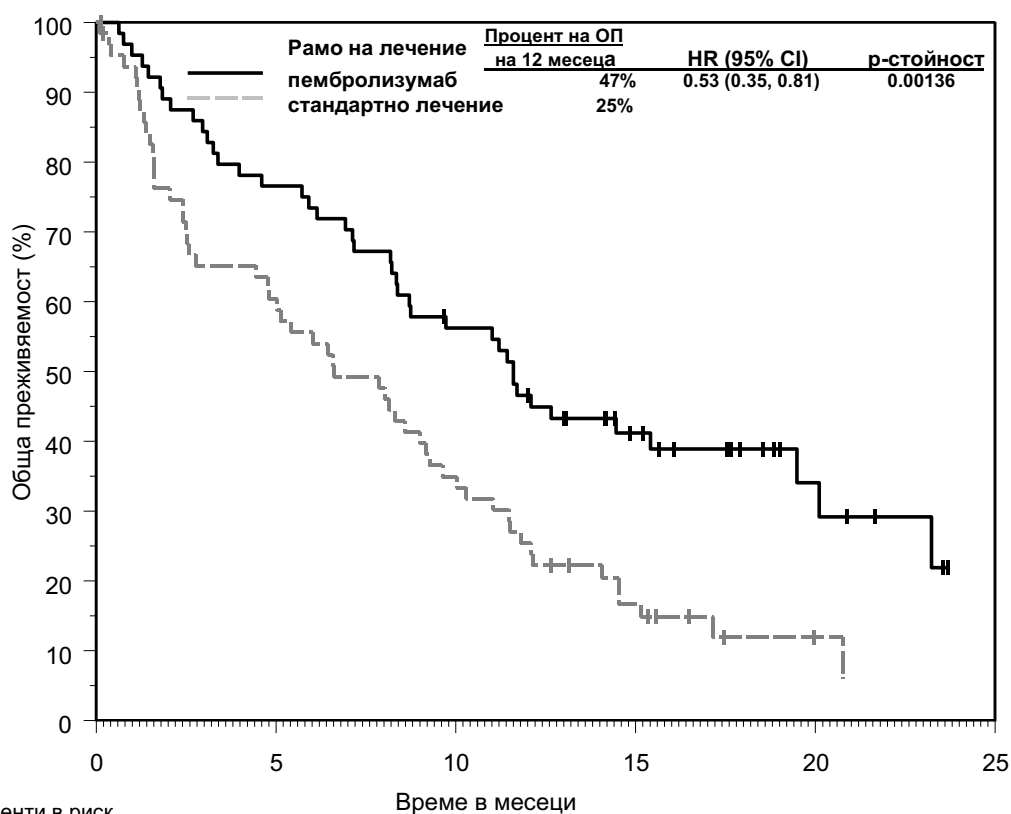
<sup>§</sup> Оценен чрез BICR с помощта на RECIST 1.1

<sup>¶</sup> Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen

<sup>#</sup> Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

<sup>‡</sup> Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier

**Фигура 25: Криви на Карпан-Меиер за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-040, при пациенти с PD-L1 експресия (TPS ≥ 50%)**



Брой на пациенти в риск	Време в месеци					
пембролизумаб:	64	49	35	19	7	1
стандартно лечение:	65	38	22	9	2	0

### Бъбречноклетъчен карцином

#### KEYNOTE-426: Контролирано проучване на комбинирана терапия с акситиниб при нелекувани пациенти с RCC

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с акситиниб е изследвана в KEYNOTE-426, рандомизирано, многоцентрово, отворено, контролирано с активно вещество проучване, проведено при пациенти с авансирал RCC, със светлоклетъчен компонент, независимо от статуса на PD-L1 туморната експресия и категориите рискови групи, според критериите на Международния консорциум за бази данни за метастатичен RCC (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC). Проучването изключва пациенти с аутоимунно заболяване и заболяване, което изисква имunosупресия. Рандомизирането е стратифицирано по рискови категории (с ниска степен на риск спрямо интермедиерен риск спрямо висока степен на риск) и географски регион (Северна Америка спрямо Западна Европа спрямо останалата част от света). Пациентите са рандомизирани (1:1) в едно от следните терапевтични рамена:

- пембролизумаб 200 mg интравенозно на всеки 3 седмици в комбинация с акситиниб 5 mg перорално два пъти дневно. При пациенти, които понасят акситиниб 5 mg два пъти дневно за 2 последователни цикъла на лечение (т.е. 6 седмици) без нежелани събития > Степен 2, свързани с лечението с акситиниб и с добре контролирано кръвно налягане до ≤ 150/90 mm Hg, е позволено повишаване на дозата акситиниб до 7 mg два пъти дневно. Повишаването на дозата акситиниб до 10 mg два пъти дневно е позволено при прилагане на същите критерии. Акситиниб може да се прекрати или да се намали до 3 mg два пъти дневно и след това до 2 mg два пъти дневно за овладяване на токсичността.
- сунитиниб 50 mg перорално, веднъж дневно за 4 седмици и след това без лечение за 2 седмици.

Лечението с пембролизумаб и акситиниб продължава до дефинирана съгласно RECIST v.1.1 прогресия на заболяването, проверена чрез BICR или потвърдена от изследователя, неприемлива токсичност, или за пембролизумаб максимум 24 месеца. Приложението на пембролизумаб и акситиниб е допустимо след дефинирана съгласно RECIST прогресия на заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и има клинична полза, определена от изследователя. Оценка на туморния статус е направена на изходно ниво, след рандомизиране на седмица 12, след това на всеки 6 седмици до седмица 54, и след това на всеки 12 седмици.

Общо 861 пациенти са рандомизирани. Характеристиките на популацията в проучването са: медиана на възрастта 62 години (диапазон: 26 до 90); 38% на възраст 65 години или по-възрастни; 73% мъже; 79% от бялата раса и 16% от азиатски произход; 80% са имали скор за функционален статус по Karnofsky (KPS) 90-100 и 20% са имали KPS 70-80; разпределението на пациентите по IMDC рискови категории е 31% ниска степен на риск, 56% интермедиерен риск и 13% висока степен на риск.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са ОП и ПБП (оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1). Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ЧОО и продължителност на отговора, оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1. Проучването демонстрира статистически значимо подобрение на ОП (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; р-стойност = 0,00005) и ПБП (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; р-стойност = 0,00012) при пациенти, рандомизирани в рамките на комбинирана терапия с пембролизумаб, в сравнение със сунитиниб, в неговия предварително определен междинен анализ. Таблица 33 обобщава ключовите измерители за ефикасност, а на Фигури 26 и 27 са представени кривите на Kaplan-Meier за ОП и ПБП, въз основа на окончателния анализ с медиана на проследяване 37,7 месеца.

Таблица 33: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-426

Крайна точка	Пембролизумаб Акситиниб n=432	Сунитиниб n=429
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	193 (45%)	225 (52%)
Медиана в месеци (95% CI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-стойност†	0,00062	
<b>ПБП‡</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	286 (66%)	301 (70%)
Медиана в месеци (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-стойност†	< 0,00001	
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО§ % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Пълен отговор	10%	3%
Частичен отговор	50%	36%
p-стойност¶	< 0,0001	
<b>Продължителност на отговора</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Брой пациенти (%#) с продължителност ≥ 30 месеца	87 (45%)	29 (32%)

\* Въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

† Номинална p-стойност въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

‡ Оценен чрез BICR с помощта на RECIST 1.1

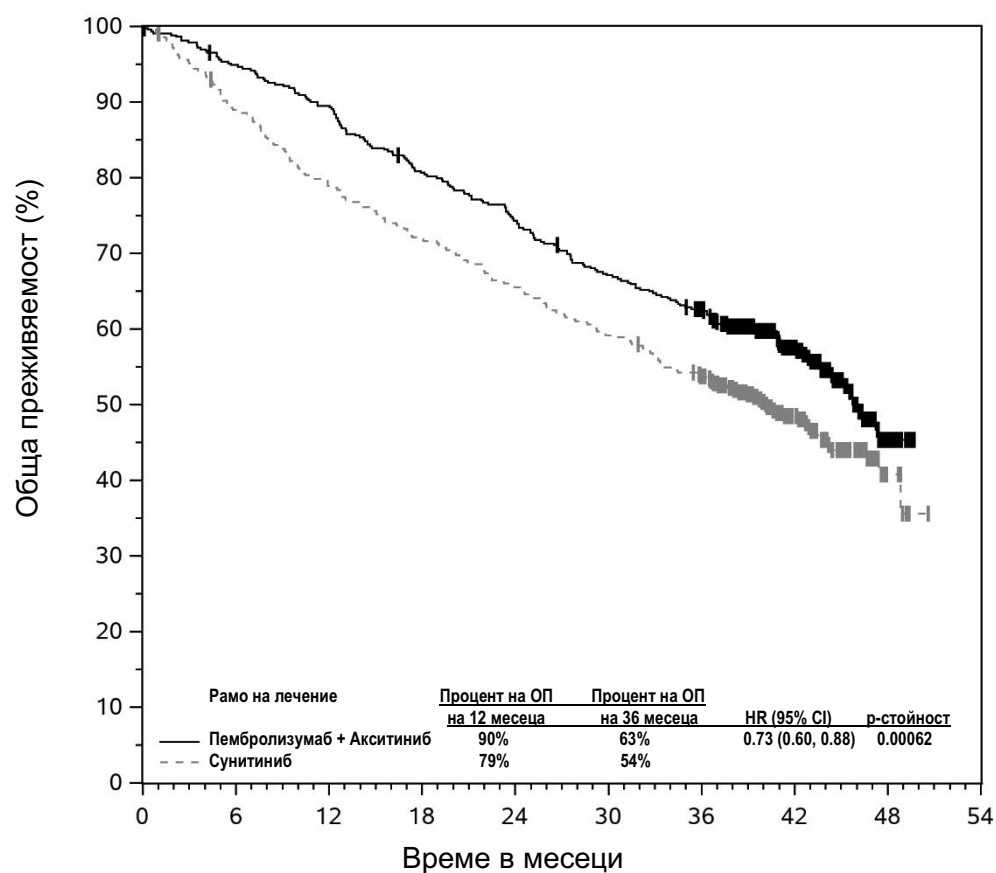
§ Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

¶ Номинална p-стойност въз основа на метода на Miettinen и Nurminen стратифициран по IMDC рискова група и географски регион. В предварително определения междинен анализ на ЧОО (медиана на времето за проследяване 12,8 месеца), статистически значимо превъзходство е постигнато за ЧОО в сравнение с пембролизумаб плюс акситиниб и сунитиниб, p-стойност < 0,0001.

# Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

NA = не е налично

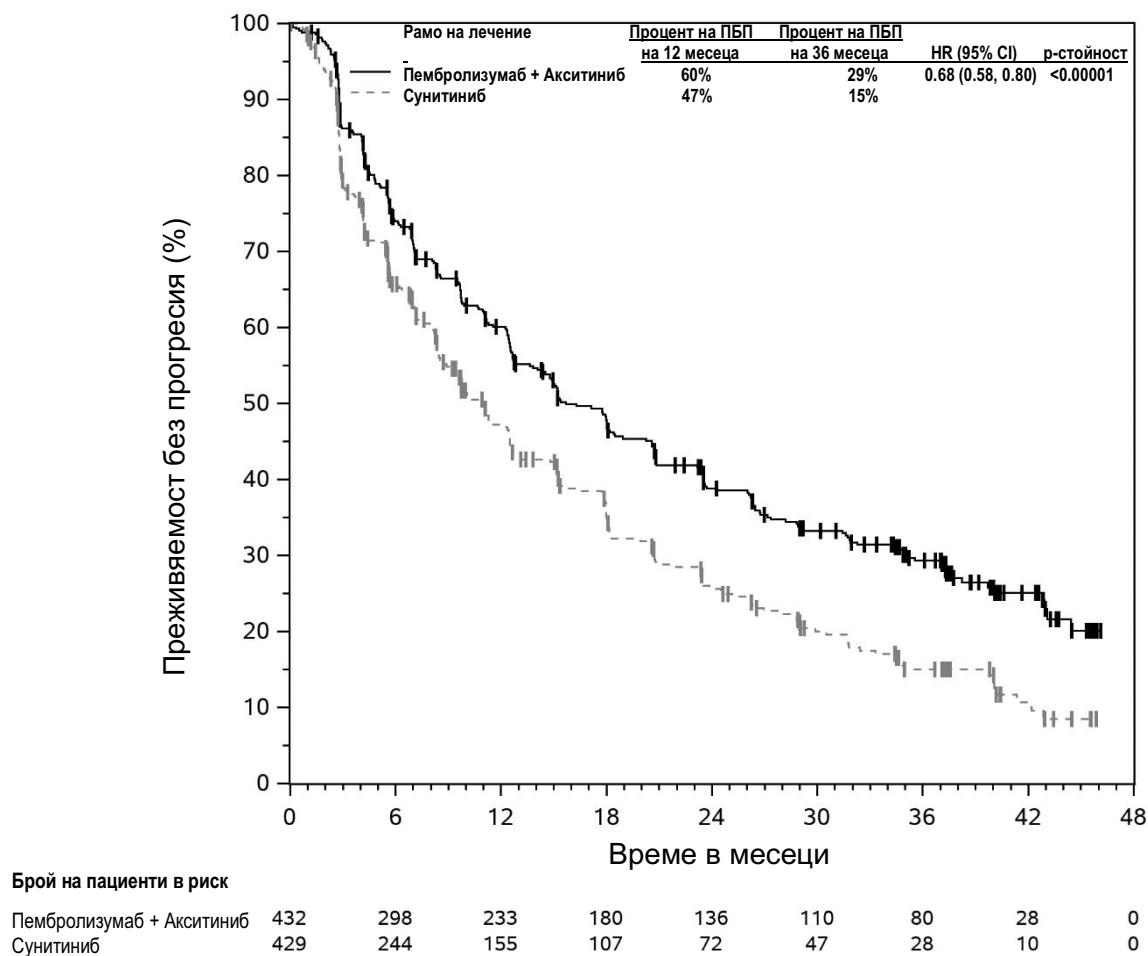
**Фигура 26: Криви на Карпан-Меер за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-426 (intent-to-treat популация)**



Брой на пациенти в риск	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Пембролизумаб + Акситиниб	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Сунитиниб	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0



**Фигура 27: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в KEYNOTE-426 (intent-to-treat популация)**



Извършени са подгрупови анализи в KEYNOTE-426 при пациенти с PD-L1 CPS  $\geq 1$  [комбинация пембролизумаб/акситиниб: n=243 (56%) спрямо сунитиниб: n=254 (59%)] и CPS < 1 [комбинация пембролизумаб/акситиниб: n=167 (39%) спрямо сунитиниб: n=158 (37%)]. Ползи за ОП и ПБП са наблюдавани независимо от нивото на PD-L1 експресията.

Проучването KEYNOTE-426 няма възможност за оценка на ефикасността в отделните подгрупи.

Таблица 34 обобщава измерителите за ефикасност по IMDC рискова категория въз основа на окончателния анализ с медиана на проследяване 37,7 месеца.

**Таблица 34: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-426 по IMDC рискова категория**

Крайна точка*	Пембролизумаб + Акситиниб n=432	Сунитиниб n=429	Пембролизумаб + Акситиниб спрямо Сунитиниб
ОП	Процент на ОП на месец 12, % (95% CI)		HR за ОП (95% CI)
Ниска степен на риск	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Интермедиерен риск	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)

Крайна точка*	Пембролизумаб + Акситиниб n=432	Сунитиниб n=429	Пембролизумаб + Акситиниб спрямо Сунитиниб
Висока степен на риск	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
<b>ПБП</b>	<b>Медиана (95% CI), месеци</b>		<b>HR за ПБП (95% CI)</b>
Ниска степен на риск	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Интермедиерен риск	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Висока степен на риск	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
<b>Потвърдена ЧОО</b>	<b>% (95% CI)</b>		<b>Разлика в ЧОО, % (95% CI)</b>
Ниска степен на риск	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Интермедиерен риск	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Висока степен на риск	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

\* n (%) за категориите с ниска, интермедиерна и висока степен на риск за пембролизумаб/акситиниб спрямо сунитиниб са съответно: 138 (32%) спрямо 131 (31%); 238 (55%) спрямо 246 (57%); 56 (13%) спрямо 52 (12%)

***KEYNOTE-581 (CLEAR): Контролирано проучване на комбинирана терапия с ленватиниб при нелекувани пациенти с RCC***

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с ленватиниб е изследвана в KEYNOTE-581 (CLEAR), многоцентрово, отворено рандомизирано проучване, проведено при 1 069 пациенти с авансирал RCC със светлоклетъчен компонент, включващ други хистологични характеристики, например саркоматоиден и папиларен при първата линия на лечение. Пациентите са включени независимо от статуса на PD-L1 туморната експресия. Проучването изключва пациенти с активно автоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия. Рандомизирането е стратифицирано по географски регион (Северна Америка спрямо Западна Европа спрямо останалата част от света) и Мемориал Слоун Кетъринг Онкологичен център (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) прогностични групи (с ниска степен на риск спрямо интермедиерен риск спрямо висока степен на риск).

Пациентите са рандомизирани (1:1:1) в едно от следните терапевтични рамена:

- пембролизумаб 200 mg интравенозно на всеки 3 седмици до 24 месеца в комбинация с ленватиниб 20 mg перорално веднъж дневно.
- ленватиниб 18 mg перорално веднъж дневно в комбинация с еверолимус 5 mg перорално веднъж дневно.
- сунитиниб 50 mg перорално веднъж дневно за 4 седмици и след това без лечение за 2 седмици.

Лечението продължава до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването, определени от изследователя и потвърдени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1. Приложението на пембролизумаб с ленватиниб е допустимо след дефинирана съгласно RECIST прогресия на заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и има клинична полза, определена от изследователя. Лечението с пембролизумаб продължава максимум до 24 месеца, обаче, лечението с ленватиниб може да продължи след 24 месеца. Оценка на туморния статус е направена на изходно ниво и след това на всеки 8 седмици.

Сред популацията в проучването (355 пациенти в рамото на пембролизумаб с ленватиниб и 357 в рамото на сунитиниб), характеристиките на изходно ниво са: медиана на възрастта 62 години (диапазон: 29 до 88 години), 41% на възраст 65 или по-възрастни; 74% мъже; 75% от бялата раса, 21% от азиатски произход, 1% чернокожи и 2% друга раса; 17% и 83% от пациентите имат изходни KPS съответно 70 до 80 и 90 до 100; разпределението на пациентите по IMDC рискови категории е 33% ниска степен на риск, 56% интермедиерен риск и

10% висока степен на риск, а според MSKCC прогностични групи е 27% ниска степен на риск, 64% интермедиерен риск и 9% висока степен на риск. Метастатично заболяване се наблюдава при 99% от пациентите, а локално авансирало заболяване се наблюдава при 1%. Обичайната локализация на метастазите при пациентите са бели дробове (69%), лимфни възли (46%) и кости (26%).

Първичният измерител на резултата за ефикасност е ПБП въз основа на BICR с помощта на RECIST 1.1. Ключовите вторични измерители на резултата за ефикасност включват ОП и ЧОО. Проучването показва статистически значимо подобрене на ПБР (HR 0,39; 95% CI 0,32; 0,49; p-стойност < 0,0001), ОП (HR 0,66; 95% CI 0,49; 0,88; p-стойност 0,0049) и ЧОО (71%; [95% CI 66, 76] спрямо 36%; [95% CI 31, 41]; p-стойност < 0,0001) при пациенти, рандомизирани на пембролизумаб в комбинация с ленватиниб, в сравнение със сунитиниб по време на предварително определения междинен анализ, с медиана на времето за проследяване на преживяемостта 26,5 месеца и медиана на продължителност на лечението за пембролизумаб плюс ленватиниб 17,0 месеца. Първичният анализ за ОП не е коригиран, за да отчете последващите терапии.

Резултатите за ефикасност за KEYNOTE-581 (CLEAR) в определения по протокол окончателен анализ с медиана на времето за проследяване 49,4 месеца са обобщени в Таблица 35 и Фигури 28 и 29. Резултатите за ПБП са сходни в предварително определените подгрупи, MSKCC прогностични групи и PD-L1 статус на туморна експресия. Резултатите за ефикасност чрез MSKCC прогностична група са обобщени в Таблица 36.

**Таблица 35: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-581 (CLEAR)**

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици и ленватиниб n=355	Сунитиниб  n=357
<b>ПБП*</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	207 (58%)	214 (60%)
Медиана в месеци (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-стойност <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	149 (42%)	159 (45%)
Медиана в месеци (95% CI)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-стойност <sup>‡</sup>	0,0424	
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО <sup>§</sup> % (95% CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Пълен отговор	18%	5%
Частичен отговор	53%	32%
p-стойност <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Продължителност на отговора<sup>#</sup></b>		
Медиана в месеци (диапазон)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

\* Първичният анализ за ПБП включва цензуриране за ново противотуморно лечение. Резултатите за ПБП със или без цензуриране за ново противотуморно лечение са сходни.

<sup>†</sup> Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска

<sup>‡</sup> Номинална p-стойност, двустранна въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

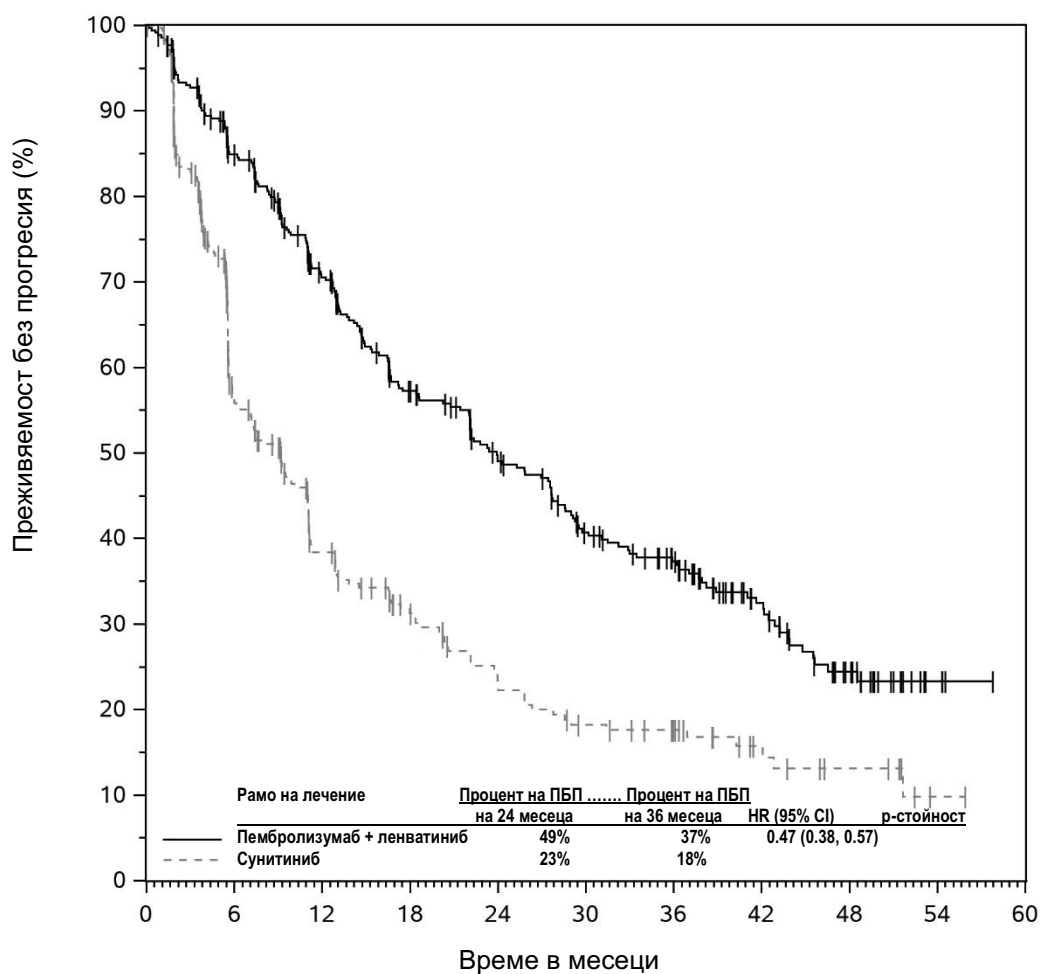
<sup>§</sup> Отговор: Най-добър обективен отговор като потвърден пълен или частичен отговор

<sup>¶</sup> Номинална двустранна p-стойност, въз основа на стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) тест. При по-ранния предварително определен краен анализ за ЧОО (медиана на времето за проследяване 17,3 месеца), статистически значимо превъзходство е постигнато за ЧОО в сравнение с пембролизумаб плюс ленватиниб и сунитиниб, (съотношение на вероятностите: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], p-стойност < 0,0001).

<sup>#</sup> Въз основа на оценката по Kaplan-Meier  
NR = не е достигната

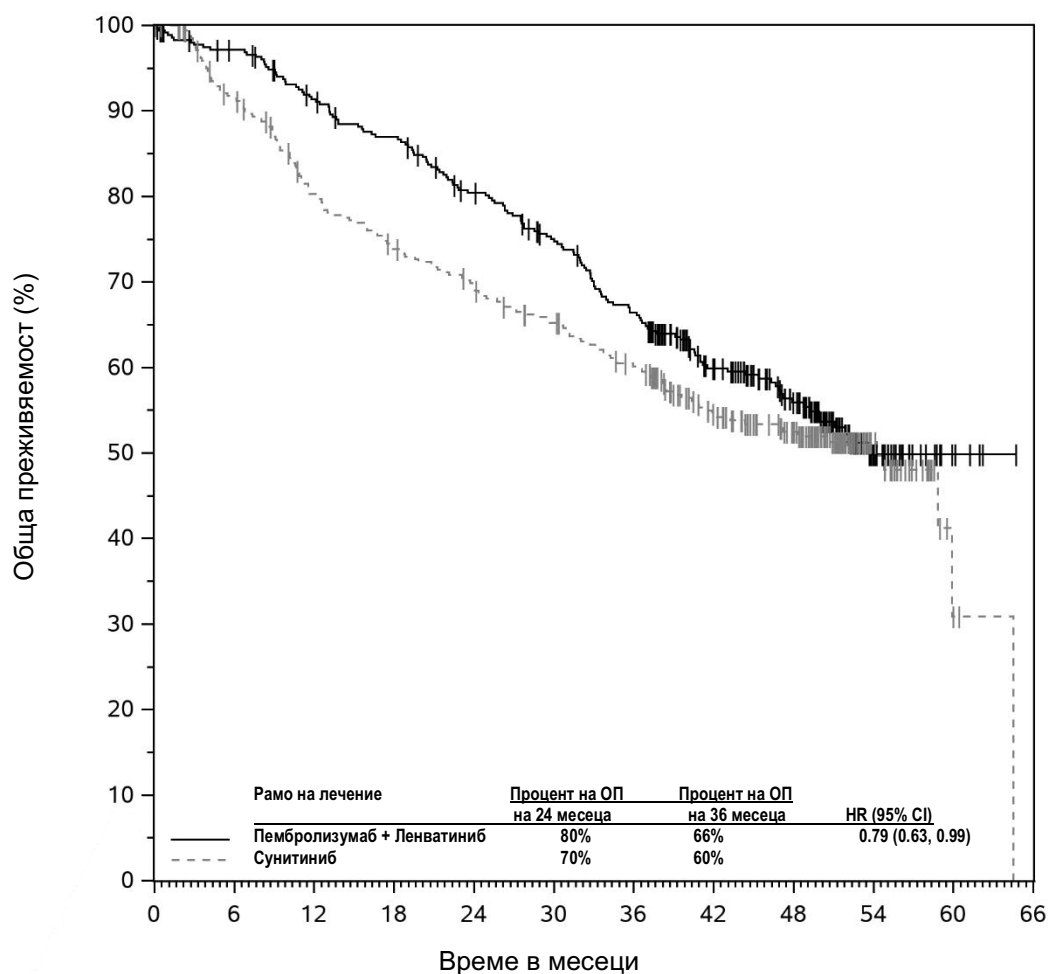
Окончателният анализ за ОП не е коригиран, за да отчете последващите терапии, с 195/357 (54,6%) пациенти в рамото на сунитиниб и 56/355 (15,8%) пациенти в рамото на пембролизумаб плюс ленватиниб, получаващи последваща анти-PD-1/PD-L1 терапия.

**Фигура 28: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в KEYNOTE-581 (CLEAR)**



Брой на пациенти в риск	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Пембролизумаб + Ленватиниб	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Сунитиниб:	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

**Фигура 29: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-581 (CLEAR)**



Брой на пациенти в риск	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Пембролизумаб + Ленватиниб	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Сунитиниб	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

Проучването KEYNOTE-581 (CLEAR) няма мощността да оценява ефикасността при отделни подгрупи.

Анализ на подгрупите е направен от MSKCC прогностична група.

Таблица 36 обобщава измерителите на ефикасността според MSKCC прогностична група въз основа на окончателен анализ за ОП с медиана на проследяване 49,4 месеца.

**Таблица 36: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-581 (CLEAR) по MSKCC прогностична група**

	Пембролизумаб + Ленватиниб (n=355)		Сунитиниб (n=357)		Пембролизумаб + Ленватиниб спрямо Сунитиниб
	Брой пациенти	Брой събития	Брой пациенти	Брой събития	
<b>Преживяемост без прогресия (ПБП) според VCR*</b>					<b>HR за ПБП (95% CI)</b>
Ниска степен на риск	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Интермедиерен риск	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Висока степен на риск	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
<b>Обща преживяемост (ОП)*</b>					<b>HR за ОП (95% CI)</b>
Ниска степен на риск†	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Интермедиерен риск	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Висока степен на риск	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

\*Медиана на проследяването: 49,4 месеца (дата на заключение на данните – 31 юли 2022 г.)

#### KEYNOTE-B61: Отворено проучване Фаза II с едно рамо

Налични са допълнителни данни от отвореното проучване Фаза II с едно рамо KEYNOTE-B61 за пембролизумаб (400 mg на всеки 6 седмици) в комбинация с ленватиниб (20 mg веднъж дневно) за лечение от първа линия на пациенти с авансирал или метастатичен RCC с несветлоклетъчна хистология (n=158), включително 59% с папиларен, 18% с хромофобен, 4% с транслокация, 1% с медуларен, 13% с неклассифициран и 6% с друг RCC. ЧОО е 50,6% (95% CI: 42,6; 58,7), а медианата на продължителността на отговора е 19,5 месеца (95% CI: 15,3; NR).

#### KEYNOTE-564: Плацебо-контролирано проучване за адювантно лечение на пациенти с резекция на RCC

Ефикасността на пембролизумаб е изследвана като адювантно лечение за RCC в KEYNOTE-564, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 994 пациенти с повишен риск от рецидив, определен като средновисок или висок риск, или M1 без проява на заболяване (no evidence of disease, NED). Категорията със средновисок риск включва: pT2 със Степен 4 или саркоматоидни характеристики; pT3, всички степени без засягане на лимфни възли (N0) или далечни метастази (M0). Категорията с висок риск включва: pT4, всяка Степен N0 и M0; всяка pT, всяка Степен със засягане на лимфни възли и M0. Категорията M1 NED включва пациенти с метастатично заболяване, при които е извършена пълна резекция на първични и метастатични лезии. При пациентите трябва да е извършена частична нефропротективна или радикална пълна нефректомия (и пълна резекция на солидна(и), изолирана(и) метастатична(и) лезия(и) на меките тъкани при M1 NED участници) с отрицателни хирургични граници  $\geq 4$  седмици преди скрининга. Проучването изключва пациенти с активно аутоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия. Пациентите с RCC със светлоклетъчен компонент са рандомизирани (1:1) да получават пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици (n=496) или плацебо (n=498) за период до 1 година до рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизирането е стратифицирано според метастатичния статус (M0, M1 NED), а в M0 групата, допълнително стратифицирано според ECOG PS (0,1) и географския регион (Съединени щати, страните извън Съединени щати). Започвайки от рандомизиране, пациентите са преминали образна диагностика на всеки 12 седмици през първите 2 години, след това на всеки 16 седмици от 3 до 5 година и след това на всеки 24 седмици годишно.

Сред 994 пациенти, характеристиките на изходно ниво са: медиана на възрастта 60 години (диапазон: 25 до 84), 33% на възраст 65 или повече години; 71% мъже; и 85% ECOG PS 0 и 15% ECOG PS 1. Деветдесет и четири процента са N0; 83% нямат саркоматоидни характеристики;

86% са pT2 със Степен 4 или саркоматоидни характеристики или pT3; 8% са pT4 или със засягане на лимфни възли; и 6% са M1 NED. Характеристиките на изходно ниво и демографските характеристики са като цяло сравними между рамената на пембролизумаб и плацебо.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е оценената от изследователя преживяемост без заболяване (ПБЗ). Ключовият вторичен измерител на резултата за ефикасност е ОП. По време на предварително определения междинен анализ с медиана на времето за проследяване 23,9 месеца, проучването демонстрира статистически значимо подобрение на ПБЗ (HR 0,68; 95% CI 0,53; 0,87; p-стойност = 0,0010) при пациенти, рандомизирани в рамото на пембролизумаб в сравнение с плацебо. Актуализираните резултати за ефикасност с медиана на времето за проследяване 29,7 месеца са обобщени в Таблица 37 и Фигура 30.

**Таблица 37: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-564**

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=496	Плацебо  n=498
<b>ПБЗ</b>		
Брой (%) пациенти със събитие	114 (23%)	169 (34%)
Медиана в месеци (95% CI)	NR	NR
Коефициент на риск* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	
p-стойност†	< 0,0001	

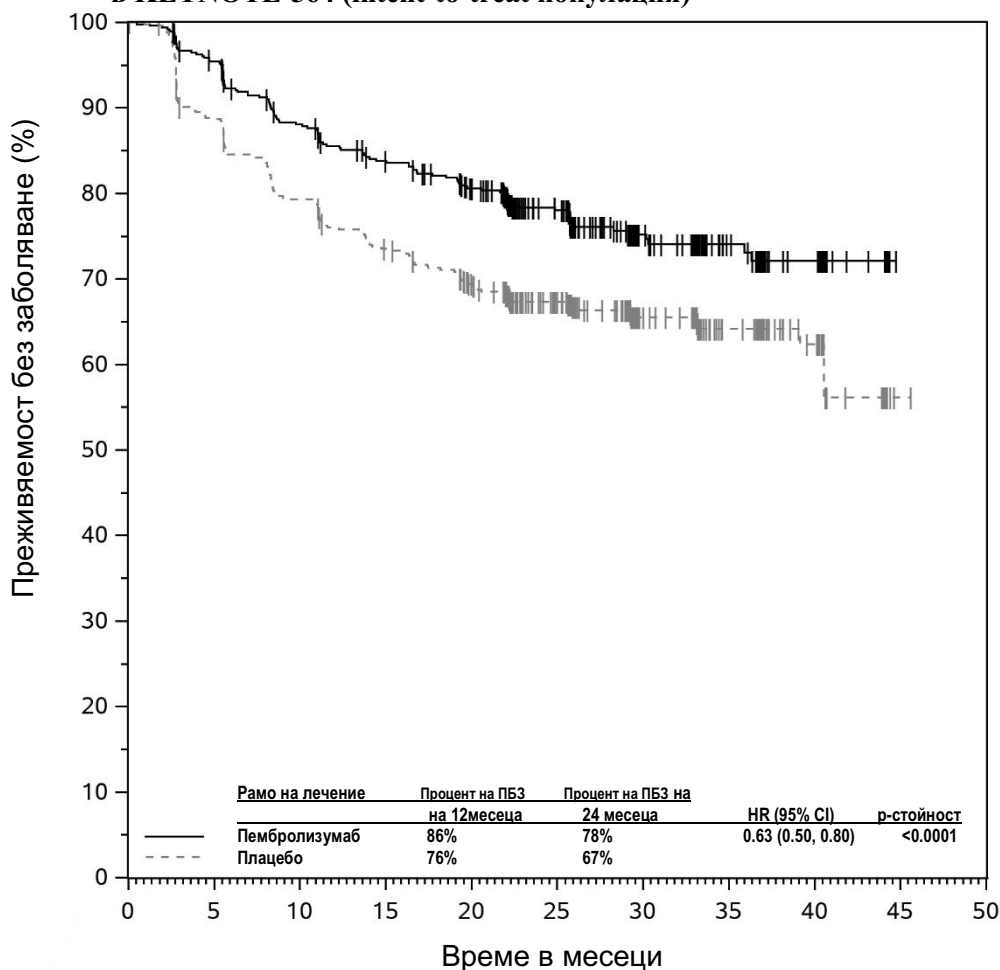
\* Въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

† Номинална p-стойност, въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

NR = не е достигната



**Фигура 30: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без заболяване по терапевтично рамо в KEYNOTE-564 (intent-to-treat популация)**



Брой на пациенти в риск	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Пембролизумаб	496	458	416	389	361	255	135	77	37	0	0
Плацебо	498	437	389	356	325	230	125	74	33	1	0

По време на актуализирания анализ, коефициентът на риск на ПБЗ (95% CI) е 0,68 (0,52; 0,89) в подгрупата на пациентите с M0-средновисок риск за рецидив, 0,60 (0,33; 1,10) в подгрупата пациенти с M0-висок риск за рецидив, и 0,28 (0,12; 0,66) в подгрупата пациенти с M1 NED. Резултатите за ОП не са достатъчни с 23 смъртни случая от общо 496 пациенти в рамото на пембролизумаб и 43 смъртни случая от 498 пациенти в рамото на плацебо.

#### MSI-H или dMMR карциноми

#### Колоректален карцином

#### KEYNOTE-177: Контролирано проучване при нелекувани пациенти с MSI-H или dMMR CRC в метастатичен стадий

Ефикасността на пембролизумаб е изследвана в KEYNOTE-177, многоцентрово, рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество проучване, в което са включени пациенти с предходно нелекуван метастатичен MSI-H или dMMR CRC. MSI или MMR (механизъм за възстановяване на несъответствията на ДНК) туморен статус е определен локално чрез използване съответно на полимеразна верижна реакция (PCR) или IHC. Пациентите с автоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия, не са допуснати.

Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават пембролизумаб 200 mg интравенозно на всеки 3 седмици или по преценка на изследователя на следните химиотерапевтични схеми, приложени интравенозно на всеки 2 седмици:

- mFOLFOX6 (оксалиплатин, левковорин и FU) или mFOLFOX6 в комбинация или с бевацизумаб, или с цетуксимаб: оксалиплатин 85 mg/m<sup>2</sup>, левковорин 400 mg/m<sup>2</sup> (или леволевковорин 200 mg/m<sup>2</sup>) и FU 400 mg/m<sup>2</sup> болус на Ден 1, след което FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> за 46-48 часа. Бевацизумаб 5 mg/kg ТТ на Ден 1 или цетуксимаб 400 mg/m<sup>2</sup> с първата инфузия, след което 250 mg/m<sup>2</sup> седмично.
- FOLFIRI (иринотекан, левковорин и FU) или FOLFIRI в комбинация с или бевацизумаб, или цетуксимаб: иринотекан 180 mg/m<sup>2</sup>, левковорин 400 mg/m<sup>2</sup> (или леволевковорин 200 mg/m<sup>2</sup>) и FU 400 mg/m<sup>2</sup> болус на Ден 1, след което FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> за 46-48 часа. Бевацизумаб 5 mg/kg ТТ на Ден 1 или цетуксимаб 400 mg/m<sup>2</sup> с първата инфузия, след което 250 mg/m<sup>2</sup> седмично.

Лечението с пембролизумаб продължава до дефинирана съгласно RECIST v1.1 прогресия на заболяването, определена от изследователя, или до неприемлива токсичност. Пациентите, лекувани с пембролизумаб без прогресия на заболяването, могат да бъдат лекувани до 24 месеца. Оценка на туморния статус е правена на всеки 9 седмици. На пациентите, рандомизирани на химиотерапия, е предложен пембролизумаб по време на прогресия на заболяването.

Общо 307 пациенти са включени и рандомизирани на пембролизумаб (n=153) или химиотерапия (n=154). Основните характеристики на тези пациенти са: медиана на възрастта 63 години (диапазон: 24 до 93), 47% на възраст 65 години или по-възрастни; 50% мъже; 75% от бялата раса и 16% от азиатски произход; 52% и 48% с функционален статус по ECOG съответно 0 или 1. Мутационен статус: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. При 143 пациенти, лекувани с химиотерапия, 56% получават mFOLFOX6 със или без бевацизумаб или цетуксимаб и 44% получават FOLFIRI със или без бевацизумаб или цетуксимаб.

Първичните измерители на резултатите за ефикасност са ПБП, оценена чрез BICR според RECIST v1.1, и ОП. Вторичните измерители на резултатите са ЧОО и продължителност на отговора. Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ПБП (HR 0,60; 95% CI 0,45; 0,80; p-стойност 0,0002) при пациенти, рандомизирани в рамото на пембролизумаб, в сравнение с химиотерапия в предварително определения окончателен анализ за ПБП. Липсва статистически значима разлика между пембролизумаб и химиотерапията при окончателния анализ за ОП, при който 60% от пациентите, които са рандомизирани да получават химиотерапия са преминали на последващи анти-PD-1/PD-L1 терапии, включително пембролизумаб. Таблица 38 обобщава ключовите измерители за ефикасност, а на Фигури 31 и 32 са представени кривите на Kaplan-Meier за актуализирани ПБП и ОП, въз основа на окончателния анализ с медиана на времето на проследяване 38,1 месеца (диапазон: 0,2 до 58,7 месеца).

**Таблица 38: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-177**

<b>Крайна точка</b>	<b>Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=153</b>	<b>Химиотерапия n=154</b>
<b>ПБП*</b>		
Брой (%) пациенти със събитие	86 (56%)	117 (76%)
Медиана в месеци (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Коефициент на риск† (95% CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-стойност‡	0,0001	
<b>ОП§</b>		
Брой (%) пациенти със събитие	62 (41%)	78 (51%)
Медиана в месеци (95% CI)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
Коефициент на риск† (95% CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-стойност§	0,0359	
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО % (95% CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Пълен отговор	13%	4%
Частичен отговор	32%	29%
<b>Продължителност на отговора</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% с продължителност ≥ 24 месеца¶	84%	34%

\* С допълнителни 12 месеца на проследяване след предварително определения окончателен анализ за ПБП

† Въз основа на регресионен модел на Cox

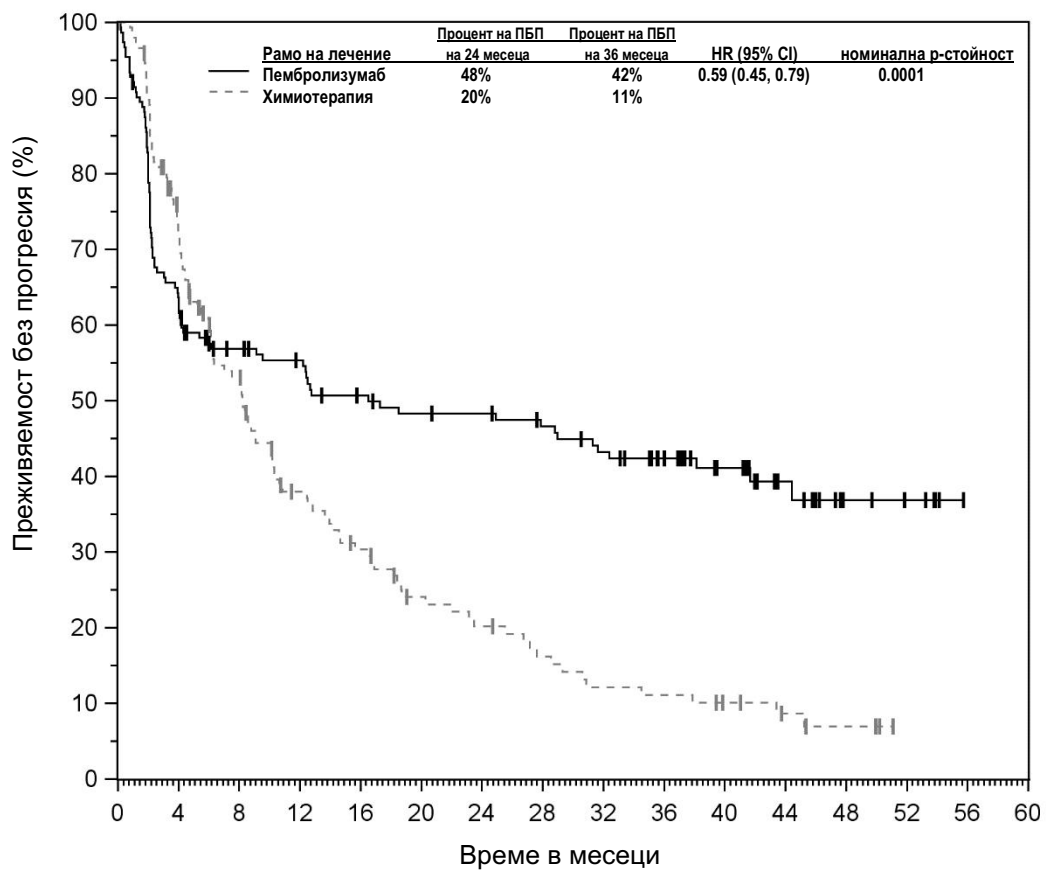
‡ p-стойността е номинална

§ Не е статистически значима, след корекция за мултиплициране

¶ Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

NR = не е достигната

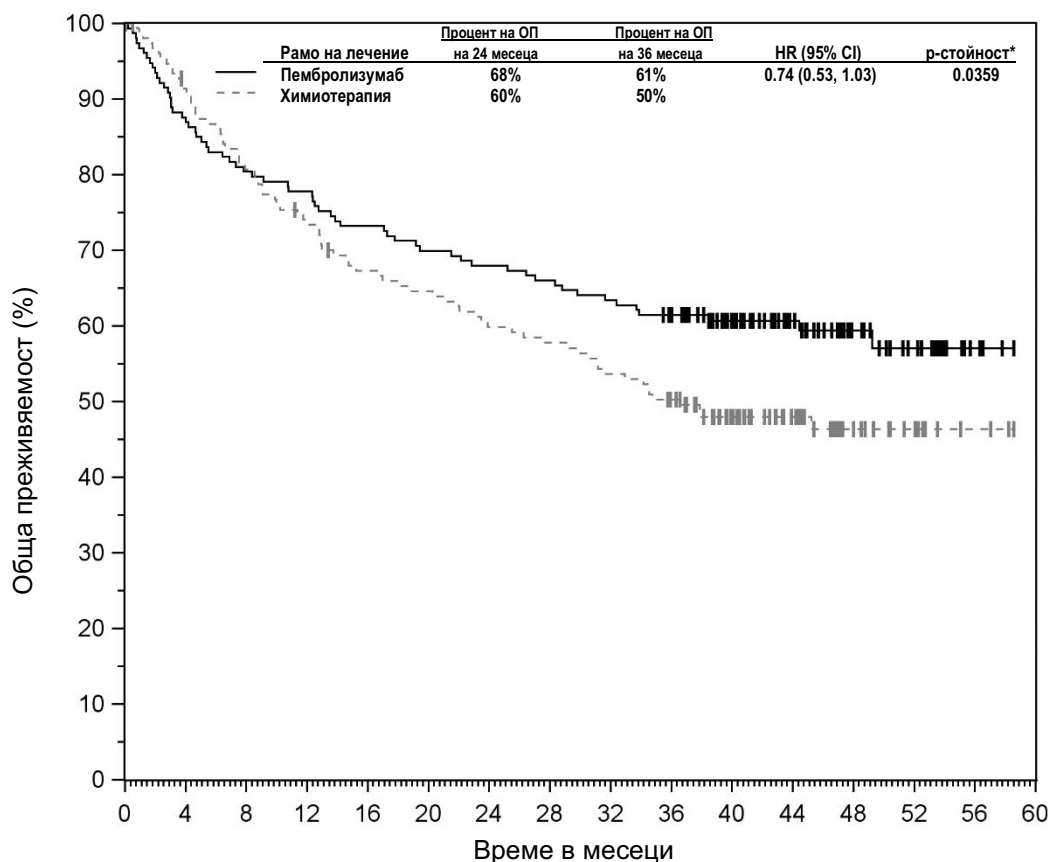
**Фигура 31: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в KEYNOTE-177 (intent-to-treat популация)**



**Брой на пациенти в риск**

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

**Фигура 32: Криви на Карпан-Меиер за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-177 (intent-to-treat популация)**



**Брой на пациенти в риск**

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

\* Не е статистически значима, след корекция за мултиплициране

**KEYNOTE-164: Отворено проучване при пациенти с неоперабилен или метастатичен MSI-H или dMMR CRC, които са получили предходна терапия**

Ефикасността на пембролизумаб е изследвана в KEYNOTE-164, многоцентрово, нерандомизирано, отворено, мулти-кохортно проучване Фаза II, в което са включени пациенти с неоперабилен или метастатичен MSI-H или dMMR CRC, който прогресира след приложение на предходна флуоропиримидин-базирана терапия в комбинация с иринотекан и/или оксалиплатин.

Пациентите получават пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресия на заболяването. Пациентите без прогресия на заболяването са лекувани до 24 месеца (до 35 цикъла). Оценка на туморния статус е извършена на всеки 9 седмици.

Сред 124 пациенти, включени в KEYNOTE-164, основните характеристики са: медиана на възрастта 56 години (35% на възраст 65 години или по-възрастни); 56% мъже; 68% от бялата раса, 27% от азиатски произход; 41% и 59% с функционален статус по ECOG съответно 0 и 1. Дванадесет процента от пациентите имат BRAF мутации и 36% имат RAS мутации; 39% и 34% са неопределими съответно за BRAF и RAS мутации. Деветдесет и седем процента от пациентите имат M1 заболяване и 3% имат M0 заболяване (локално авансирало, неоперабилно).

Седемдесет и шест процента от пациентите са получили 2 или повече предходни линии на лечение.

Първичният измерител на резултатите за ефикасност е ЧОО, оценен чрез BICR според RECIST v1.1. Вторичните измерители на резултатите за ефикасност включват продължителност на отговора, ПБП и ОП. Медианата на времето на проследяване в месеци е 37,3 (диапазон: 0,1 до 65,2). Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 39.

**Таблица 39: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-164**

Крайна точка	n=124
<b>Честота на обективен отговор*</b>	
ЧОО % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)
Пълен отговор	10%
Частичен отговор	24%
<b>Продължителност на отговора*</b>	
Медиана в месеци (диапазон)	NR (4,4; 58,5+)
% с продължителност $\geq$ 36 месеца <sup>#</sup>	92%

\* Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

# Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

+ Показва, че няма прогресивно заболяване по време на последно направената оценка на заболяването  
NR = не е достигната

Обективни отговори са наблюдавани независимо от BRAF или RAS мутационния статус.

Карцином, различен от колоректален

KEYNOTE-158: Отворено проучване при пациенти с неоперабилен или метастатичен MSI-H или dMMR ендометриален карцином, карцином на стомаха, тънките черва или жлъчката, които са получили предходна терапия

Ефикасността на пембролизумаб е изследвана при 355 пациенти с неоперабилен или метастатичен MSI-H или dMMR различни от CRC солидни тумори, включени в многоцентрово, нерандомизирано, отворено проучване Фаза II (KEYNOTE-158), в което са включени пациенти с ендометриален карцином, карцином на стомаха, тънките черва и жлъчката. MSI или MMR туморен статус е определен проспективно, съответно чрез PCR или ИНС.

Пациентите получават пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресията на заболяването. Пациентите без прогресия на заболяването са лекувани до 24 месеца (до 35 цикъла). Оценка на туморния статус е извършена на всеки 9 седмици през първата година, след това на всеки 12 седмици.

Сред 83 пациенти с ендометриален карцином, основните характеристики са: медиана на възрастта 64 години (диапазон: 42 до 86), 46% на възраст 65 години или по-възрастни; 84% от бялата раса, 6% от азиатски произход и 4% чернокожи; а ECOG PS 0 (46%) и 1 (54%).

Деветдесет и осем процента от пациентите имат M1 заболяване и 2% имат M0 заболяване.

Четиридесет и седем процента от пациентите са получили 2 или повече предходни линии на лечение.

Сред 51 пациенти с карцином на стомаха, основните характеристики са: медиана на възрастта 67 години (диапазон: 41 до 89); 57% на възраст 65 години или по-възрастни; 65% мъже, 63% от бялата раса, 28% от азиатски произход; а ECOG PS 0 (45%) и 1 (55%). Всички пациенти имат M1 заболяване. Четиридесет и пет процента от пациентите са получили 2 или повече предходни линии на лечение.

Сред 27 пациенти с карцином на тънките черва, основните характеристики са: медиана на възрастта 58 години (диапазон: 21 до 77); 33% на възраст 65 години или по-възрастни; 63% мъже, 81% от бялата раса, 11% от азиатски произход; а ECOG PS 0 (56%) и 1 (44%). Деветдесет и шест процента от пациентите имат M1 заболяване и 4% M0 заболяване. Тридесет и седем процента от пациентите са получили 2 или повече предходни линии на лечение. Всички пациенти имат туморна хистология за аденокарцином.

Сред 22 пациенти с карцином на жлъчката, основните характеристики са: медиана на възрастта 61 години (диапазон: 40 до 77); 41% на възраст 65 години или по-възрастни; 73% мъже, 91% от бялата раса, 9% от азиатски произход; ECOG PS 0 (45%) и 1 (55%); а 82% M1 заболяване и 18% M0 заболяване. Четиридесет и един процента от пациентите са получили 2 или повече предходни линии на лечение.

Първичният измерител на резултатите за ефикасност е ЧОО, оценен чрез BICR според RECIST v1.1. Вторичните измерители на резултатите за ефикасност включват продължителност на отговора, ПБП и ОП. Медианата на времето на проследяване в месеци е 21,9 (диапазон: 1,5 до 64,0) за ендометриален карцином, 13,9 (диапазон: 1,1 до 66,9) за карцином на стомаха, 29,1 (4,2 до 67,7) за карцином на тънките черва и 19,4 (диапазон: 1,1 до 60,8) за карцином на жлъчката. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 40.

**Таблица 40: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-158**

Крайна точка	Ендометриален карцином n=83	Карцином на стомаха n=51	Карцином на тънките черва n=27	Карцином на жлъчката n=22
<b>Честота на обективен отговор*</b>				
ЧОО % (95% CI)	51% (39,4; 61,8)	37% (24,1; 51,9)	56% (35,3; 74,5)	41% (20,7; 63,6)
Пълен отговор	16%	14%	15%	14%
Частичен отговор	35%	24%	41%	27%
<b>Продължителност на отговора*</b>				
Медиана в месеци (диапазон)	NR (2,9; 60,4+)	NR (6,2; 63,0+)	NR (3,7+; 57,3+)	30.6 (6,2; 46,0+)
% с продължителност ≥ 12 месеца <sup>#</sup>	85%	90%	93%	89%
% с продължителност ≥ 36 месеца <sup>#</sup>	60%	81%	73%	42%

\* Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

<sup>#</sup> Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

+ Показва, че няма прогресивно заболяване по време на последно направената оценка на заболяването  
NR = не е достигната

### Езофагеален карцином

#### KEYNOTE-590: Контролирано проучване на комбинирана терапия при нелекувани пациенти с езофагеален карцином

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия е изследвана в KEYNOTE-590, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с локално авансирал неоперабилен или метастатичен езофагеален карцином или карцином на GEJ (Siewert тип I). Пациенти с активно аутоимунно заболяване, заболяване, което изисква имunosупресия или пациенти с известен HER-2 положителен GEJ аденокарцином не са допуснати в проучването. Рандомизирането е стратифицирано според туморната хистология (сквамозноклетъчен карцином спрямо аденокарцином), географското положение (Азия спрямо страните извън Азия) и функционален статус по ECOG (0 спрямо 1).

Пациентите са рандомизирани (1:1) в едно от следните терапевтични рамена:

- Пембролизумаб 200 mg на Ден 1 от всеки триседмичен цикъл в комбинация с цисплатин 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. на Ден 1 от всеки триседмичен цикъл за период до шест цикъла и 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. на ден на Ден 1 до Ден 5 от всеки триседмичен цикъл или според локалните стандарти за приложение на 5-FU.

- Плацебо на Ден 1 от всеки триседмичен цикъл в комбинация с цисплатин 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. на Ден 1 от всеки триседмичен цикъл за период до шест цикъла и 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. на ден на Ден 1 до Ден 5 от всеки триседмичен цикъл или според локалните стандарти за приложение на 5-FU.

Лечението с пембролизумаб или химиотерапия продължава до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването или максимум 24 месеца. Пациентите, рандомизирани на пембролизумаб, са допуснати да продължат след първата дефинирана съгласно RECIST v1.1 прогресия на заболяването, ако се потвърди, че са клинично стабилни до първите рентгенографски данни за прогресия на заболяването поне 4 седмици след това чрез образно изследване. Оценка на туморния статус е правена на всеки 9 седмици.

Сред 749 пациенти в KEYNOTE-590, 383 (51%) имат тумори, които експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  10 въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Характеристиките на изходно ниво на тези 383 пациенти включват: медиана на възрастта 63 години (диапазон: 28 до 89), 41% на възраст 65 или по-възрастни; 82% мъже; 34% от бялата раса и 56% от азиатски произход; 43% и 57% с функционален статус по ECOG съответно 0 и 1. Деветдесет и три процента от пациентите имат M1 заболяване. Седемдесет и пет процента имат туморна хистология за сквамозноклетъчен карцином и 25% имат аденокарцином.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са ОП и ПБП, оценени от изследователя според RECIST 1.1 при сквамозноклетъчна хистология, CPS  $\geq$  10 и при всички пациенти. Проучването показва статистически значимо подобрене на ОП и ПБП при всички предварително определени популации. При всички пациенти, рандомизирани на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с химиотерапия HR за ОП е 0,73 (95% CI 0,62-0,86) и HR за ПБП е 0,65 (95% CI 0,55-0,76). Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ЧОО и продължителност на отговора, според RECIST 1.1, оценени от изследователя. Таблица 41 обобщава ключовите измерители за ефикасност от предварително определените анализи при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  10 в KEYNOTE-590, проведени при медиана на времето на проследяване 13,5 месеца (диапазон: 0,5 до 32,7 месеца). Кривите на Kaplan-Meier за ОП и ПБП са представени на Фигури 33 и 34.



**Таблица 41: Резултати за ефикасност за пембролизумаб плюс химиотерапия в KEYNOTE-590 с PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  10)**

Крайна точка	Пембролизумаб Химиотерапия с цисплатин 5-FU n=186	Стандартно лечение*  n=197
<b>ОП</b>		
Брой на пациентите, при които възниква събитие (%)	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Медиана в месеци <sup>†</sup> (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Коефициент на риск <sup>‡</sup> (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
р-стойност <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>ПБП<sup>¶</sup></b>		
Брой на пациентите, при които възниква събитие (%)	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Медиана в месеци <sup>†</sup> (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Коефициент на риск <sup>‡</sup> (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
р-стойност <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Честота на обективен отговор<sup>¶</sup></b>		
ЧОО <sup>§</sup> % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Пълен отговор	5,9%	2,5%
Частичен отговор	45,2%	24,4%
р-стойност <sup>#</sup>	< 0,0001	
<b>Продължителност на отговора<sup>¶,b</sup></b>		
Медиана в месеци (диапазон)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% с продължителност $\geq$ 6 месеца <sup>†</sup>	80,2%	47,7%
% с продължителност $\geq$ 12 месеца <sup>†</sup>	43,7%	23,2%
% с продължителност $\geq$ 18 месеца <sup>†</sup>	33,4%	10,4%

\* Цисплатин и 5-FU

<sup>†</sup> Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

<sup>‡</sup> Въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

<sup>§</sup> Едностранна р-стойност въз основа на логаритмичен рангов тест, стратифициран според географския регион (Азия спрямо останалата част от света) и туморната хистология (аденокарцином спрямо сквамозноклетъчен карцином) и функционален статус по ECOG (0 спрямо 1)

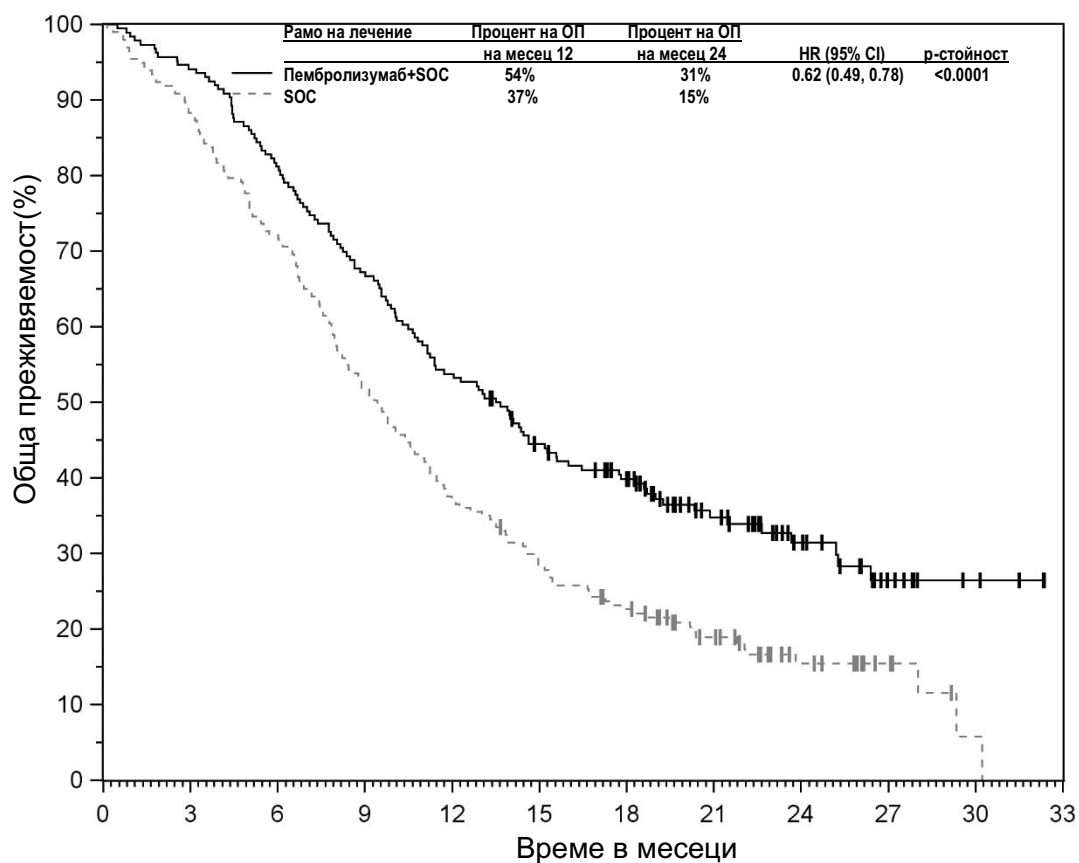
<sup>¶</sup> Оценен от изследователя чрез RECIST 1.1

<sup>#</sup> Едностранна р-стойност за тестване. H0: разлика в % = 0 спрямо H1: разлика в % > 0

<sup>b</sup> Най-добър обективен отговор като потвърден пълен или частичен отговор.

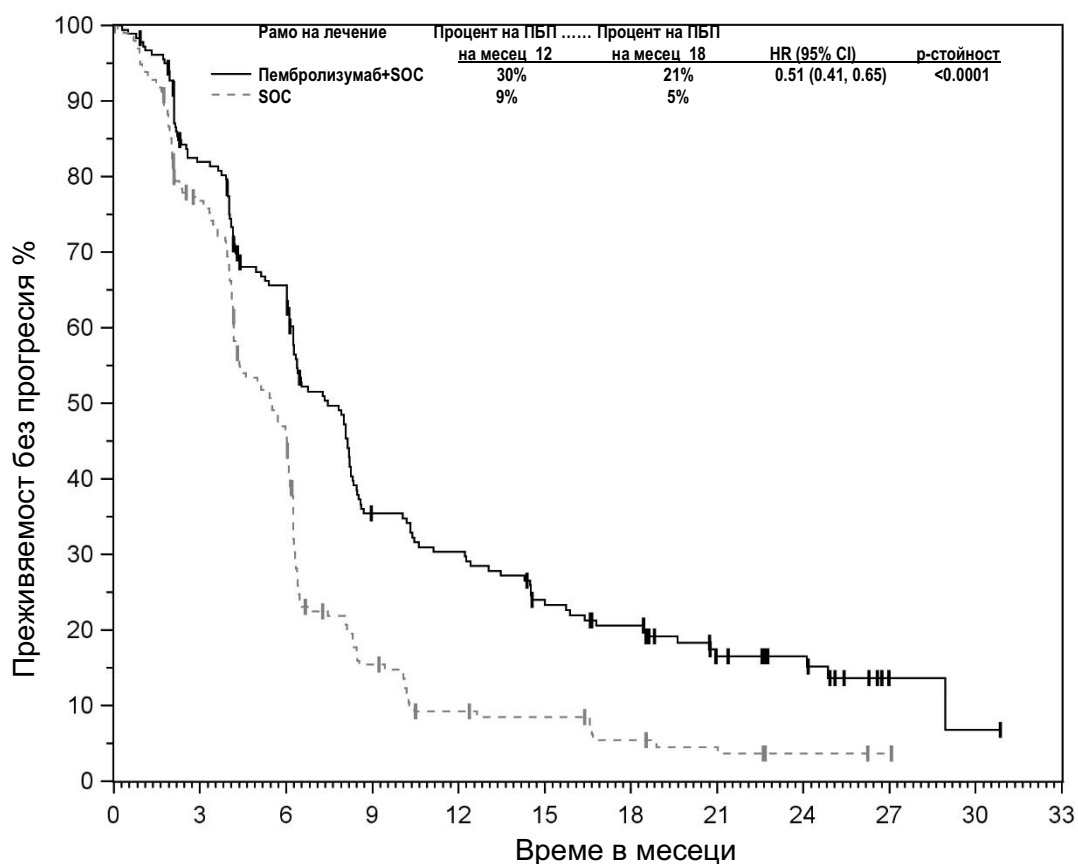
Общо 32 пациенти на възраст  $\geq$  75 години за PD-L1 CPS  $\geq$  10 са включени в KEYNOTE-590 (18 в комбинацията с пембролизумаб и 14 в контролата). Данните за ефикасност при комбинирано лечение с пембролизумаб и химиотерапия са много ограничени при пациентската популация.

**Фигура 33: Криви на Карпан-Меер за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-590 с PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  10)**



Брой на пациенти в риск	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Пембролизумаб+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

**Фигура 34: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в KEYNOTE-590 с PD-L1 експресия (CPS  $\geq 10$ )**



Брой на пациенти в риск

Пембролизумаб+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

Тройнонегативен карцином на гърдата

KEYNOTE-522: Контролирано проучване за неoadювантно и адювантно лечение при пациенти с локално авансирал, инфламаторен или ранен стадий на тройнонегативен карцином на гърдата с висок риск от рецидив

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия като неoadювантно лечение и след това продължен като монотерапия за адювантно лечение след операция е изследвана в рандомизираното, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване KEYNOTE-522. Ако е показано, пациентите получават адювантна лъчетерапия преди или едновременно с пембролизумаб или плацебо като адювантно лечение. Основните критерии за включване в това проучване са локално авансирал, инфламаторен или ранен стадий на TNBC с висок риск от рецидив (размер на тумора > 1 cm, но ≤ 2 cm в диаметър със засягане на лимфни възли или размер на тумора > 2 cm в диаметър независимо от засягане на лимфни възли), независимо от туморната PD-L1 експресия. Пациентите с активно автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2-годишно лечение или заболяване, което изисква имunosупресия не са допуснати в проучването. Рандомизирането е стратифицирано по нодален статус (положителен спрямо отрицателен), размер на тумора (T1/T2 спрямо T3/T4) и избор на карбоплатин (прилаган на всеки 3 седмици спрямо седмично). Пациентите са рандомизирани (2:1) да получават или пембролизумаб или плацебо чрез интравенозна инфузия:

- Четири цикъла на неoadювантно лечение с пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици или плацебо на Ден 1 от цикли 1-4 от схемата на лечение в комбинация с:
  - Карбоплатин
    - AUC 5 mg/ml/min на всеки 3 седмици на Ден 1 от цикли 1-4 от схемата на лечение  
**или** AUC 1,5 mg/ml/min всяка седмица на Ден 1, 8 и 15 от цикли 1-4 от схемата на лечение **и**
  - Паклитаксел 80 mg/m<sup>2</sup> всяка седмица на Ден 1, 8 и 15 от цикли 1-4 от схемата на лечение
- Последвани от четири допълнителни цикъла с пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици като неoadювантно лечение или плацебо на Ден 1 от цикли 5-8 от схемата на лечение в комбинация с:
  - Доксорубицин 60 mg/m<sup>2</sup> **или** епирубицин 90 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици на Ден 1 от цикли 5-8 от схемата на лечение **и**
  - Циклофосфамид 600 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 седмици на Ден 1 от цикли 5-8 от схемата на лечение
- След операция са приложени 9 цикъла на адювантно лечение с пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици или плацебо.

Лечението с пембролизумаб или плацебо продължава до завършване на лечението (17 цикъла), прогресия на заболяването, при което се изключва дефинитивна операция, рецидив на заболяването в адювантната фаза или неприемлива токсичност.

Рандомизирани са общо 1 174 пациенти. Характеристиките на популацията в проучването са: медиана на възрастта 49 години (диапазон: 22 до 80); 11% на възраст 65 години или по-възрастни; 99,9% жени; 64% от бялата раса; 20% от азиатски произход, 5% чернокожи и 2% американски индианци или от Аляска; функционален статус по ECOG 0 (87%) и 1 (13%); 56% са преди менопауза и 44% са след менопауза; 7% с първичен Тумор 1 (T1), 68% T2, 19% T3 и 7% T4; 49% със засегнати лимфни възли 0 (N0), 40% N1, 11% N2 и 0,2% N3; 1,4% от пациентите имат инфламаторен карцином на гърдата; 75% от пациентите са като цяло Стадий II и 25% са Стадий III.

Двойните първични измерители на резултата за ефикасност са честота на пълен патологичен отговор (ППО) и преживяемост без събитие (ПБС). ППО е определен като липса на инвазивен карцином в гърдата и лимфните възли (ypT0/Tis ypN0) и е оценен от заслепен местен патолог по време на дефинитивна операция. ПБС е определена като времето от рандомизирането до първата поява на някое от следните събития: прогресия на заболяването, при което се изключва

дефинитивна операция, локални или далечни рецидиви, второ първично злокачествено заболяване или смърт поради някаква причина. Проучването демонстрира статистически значимо подобрене по отношение на разликата в честотата на ППО по време на неговия предварително определен първичен анализ (n=602), честотите на ППО са 64,8% (95% CI: 59,9%; 69,5%) в рамото на пембролизумаб и 51,2 % (95% CI: 44,1%; 58,3%) в рамото на плацебо, с разлика в лечението 13,6 % (95% CI: 5,4%; 21,8%; p-стойност 0,00055). Проучването също демонстрира статистически значимо подобрене на ПБС по време на неговия предварително определен анализ. Вторичният измерител на резултата за ефикасност е ОП. По време на анализа за ПБС, резултатите за ОП все още са недостатъчни (45% от изисканите събития за окончателен анализ). По време на предварително определен междинен анализ, медианата на времето за проследяване за всички пациенти е 37,8 месеца (диапазон: 2,7-48 месеца). Таблица 42 обобщава ключовите измерители за ефикасност от предварително определения анализ. Кривите на Kaplan-Meier за ПБС и ОП са представени на Фигури 35 и 36.

**Таблица 42: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-522**

Крайна точка	Пембролизумаб с Химиотерапия/Пембролизумаб	Плацебо с Химиотерапия/Плацебо
<b>ППО (ypT0/Tis ypN0)*</b>	<b>n=669</b>	<b>n=333</b>
Брой на пациентите с ППО	428	182
Честота на ППО (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Оценка на терапевтична разлика (%) (95% CI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-стойност‡	0,00221	
<b>ПБС§</b>	<b>n=784</b>	<b>n=390</b>
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	123 (15,7%)	93 (23,8%)
Процент на ПБС на месец 24 (95% CI)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
Коефициент на риск (95% CI)¶	0,63 (0,48; 0,82)	
p-стойност#	0,00031	
<b>ОП<sup>b</sup></b>		
Брой на пациентите, при които възниква събитие (%)	80 (10,2%)	55 (14,1%)
Процент на ОП на месец 24 (95% CI)	92,3 (90,2; 94,0)	91,0 (87,7; 93,5)
Коефициент на риск (95% CI)¶	0,72 (0,51; 1,02)	

\* Въз основа на предварително определен окончателен анализ на ППО (сравнен с ниво на значимост 0,0028)

† Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen стратифициран по нодален статус, размер на тумора и избора на карбоплатин

‡ Едностранна p-стойност за тестване. H0: разлика в % = 0 спрямо H1: разлика в % > 0

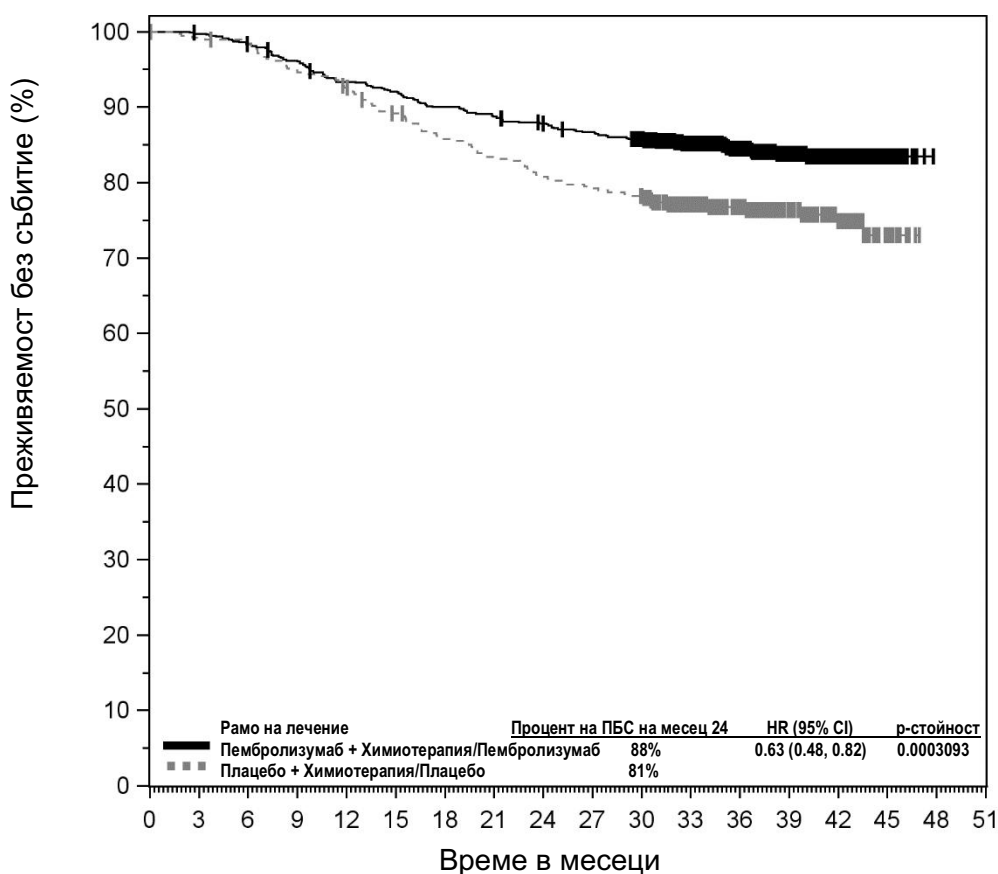
§ Въз основа на предварително определена при междинен анализ ПБС (сравнена с ниво на значимост 0,0052)

¶ Въз основа на регресионен модел на Cox и на метода на Efron за връзки с лечение като ковариата, стратифициран по нодален статус, размер на тумора и избора на карбоплатин

# Едностранна p-стойност, въз основа на логаритмичен рангов тест, стратифициран по нодален статус, размер на тумора и избора на карбоплатин

<sup>b</sup> Резултатите за ОП по време на междинния анализ не достигат предварително определената граница за ефикасност 0,00085861 за статистическа значимост.

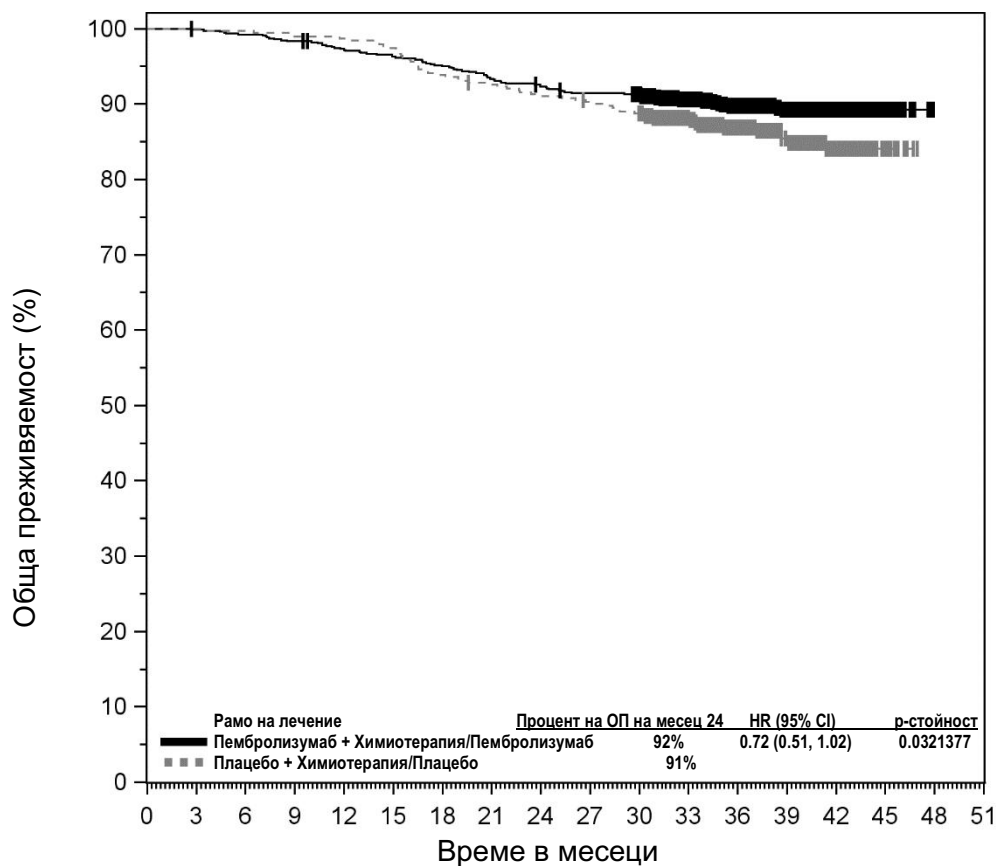
**Фигура 35: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без събитие по терапевтично рамо в KEYNOTE-522 (intent to treat популация)**



Брой на пациенти в риск

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

**Фигура 36: Криви на Карпан-Меиер за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-522 (intent to treat популация)**



**Брой на пациенти в риск**

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

***KEYNOTE-355: Контролирано проучване на комбинирана терапия при пациенти с TNBC, без предходна терапия за метастатично заболяване***

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с паклитаксел, *nab*-паклитаксел или гемцитабин и карбоплатин е изследвана в KEYNOTE-355, рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване. Основните критерии за включване са локално рецидивиращ неоперабилен или метастатичен TNBC, независимо от туморната PD-L1 експресия, без предходна химиотерапия за авансирало заболяване. Пациентите с активно аутоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2-годишно лечение или заболяване, което изисква имunosупресия не са включвани. Рандомизирането е стратифицирано според химиотерапевтичното лечение (паклитаксел или *nab*-паклитаксел спрямо гемцитабин и карбоплатин), туморната PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  1 спрямо CPS < 1) и предходно лечение със същия клас химиотерапия като неoadювантна терапия (да спрямо не). Пациентите са рандомизирани (2:1) в едно от следните терапевтични рамена с интравенозна инфузия:

- Пембролизумаб 200 mg на Ден 1 от всеки 3 седмици в комбинация с *nab*-паклитаксел 100 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1, 8 и 15 от всеки 28 дни или паклитаксел 90 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1, 8 и 15 от всеки 28 дни, или гемцитабин 1 000 mg/m<sup>2</sup> и карбоплатин AUC 2 mg/ml/min на Ден 1 и 8 от всеки 21 дни.
- Плацебо на Ден 1 от всеки 3 седмици в комбинация с *nab*-паклитаксел 100 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1, 8 и 15 от всеки 28 дни или паклитаксел 90 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1, 8 и 15 от всеки 28 дни,

или гемцитабин  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  и карбоплатин AUC  $2\ \text{mg}/\text{ml}/\text{min}$  на Ден 1 и 8 от всеки 21 дни.

Лечението с пембролизумаб или плацебо, двата в комбинация с химиотерапия, продължава до дефинирана съгласно RECIST 1.1 прогресия на заболяването по преценка на изследователя, неприемлива токсичност или максимум 24 месеца. Химиотерапията може да се продължи според стандарта за лечение. Приложението на пембролизумаб е допустимо след дефинирана съгласно RECIST прогресия на заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и има клинична полза, определена от изследователя. Оценка на туморния статус е правена на седмица 8, 16 и 24, след това на всеки 9 седмици през първата година и след това на всеки 12 седмици.

Сред 847 пациенти, рандомизирани в KEYNOTE-355, 636 (75%) имат тумори, които експресират PD-L1 с  $\text{CPS} \geq 1$  и 323 (38%) имат туморна PD-L1 експресия  $\text{CPS} \geq 10$  въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Характеристиките на изходно ниво на тези 323 пациенти с туморна PD-L1 експресия  $\text{CPS} \geq 10$  включват: медиана на възрастта 53 години (диапазон: 22 до 83); 20% на възраст 65 години или по-възрастни; 100% жени; 69% от бялата раса, 20% от азиатски произход и 5% чернокожи; функционален статус по ECOG 0 (61%) и 1 (39%); 67% са след менопауза; 3% с анамнеза за мозъчни метастази и 20% имат интервал без заболяване < 12 месеца.

Двойните първични измерители на резултата за ефикасност са ПБП, оценен чрез BICR с помощта на RECIST 1.1 и ОП. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ЧОО и продължителност на отговора, оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1. Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ПБП при предварително определения му междинен анализ (HR 0,65; 95% CI 0,49; 0,86; p-стойност 0,0012) и ОП при окончателния анализ за пациенти с туморна PD-L1 експресия  $\text{CPS} \geq 10$ , рандомизирани в рамо на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия при сравнение с плацебо, в комбинация с химиотерапия. Таблица 43 обобщава ключовите измерители за ефикасност, а Фигури 37 и 38 показват кривите на Kaplan-Meier за ПБП и ОП, въз основа на окончателния анализ с медиана на времето за проследяване 20,2 месеца (диапазон: 0,3 до 53,1 месеца) при пациенти с туморна PD-L1 експресия  $\text{CPS} \geq 10$ .



Таблица 43: Резултати за ефикасност при пациенти с CPS ≥ 10 в KEYNOTE-355

Крайна точка	Пембролизумаб с химиотерапия* n=220	Плацебо с химиотерапия* n=103
<b>ПБП†</b>		
Брой на пациентите, при които възниква събитие (%)	144 (65%)	81 (79%)
Коефициент на риск‡ (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-стойност§	0,0018	
Медиана в месеци (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
<b>ОП</b>		
Брой на пациентите, при които възниква събитие (%)	155 (70%)	84 (82%)
Коефициент на риск‡ (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-стойност¶	0,0093	
Медиана в месеци (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
<b>Честота на обективен отговор†</b>		
ЧОО % (95% CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Пълен отговор	17%	14%
Частичен отговор	35%	27%
<b>Продължителност на отговора†</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% с продължителност ≥ 6 месеца#	82%	60%
% с продължителност ≥ 12 месеца#	56%	38%

\* Химиотерапия: паклитаксел, *nab*- паклитаксел или гемцитабин и карбоплатин

† Оценен чрез BICR с помощта на RECIST 1.1

‡ Въз основа на регресионен модел на Cox по метода на Efron за връзки, с лечение като ковариата, стратифициран по химиотерапия в проучването (таксан спрямо гемцитабин и карбоплатин) и предходно лечение със същия клас химиотерапия при неoadювантна терапия (да спрямо не)

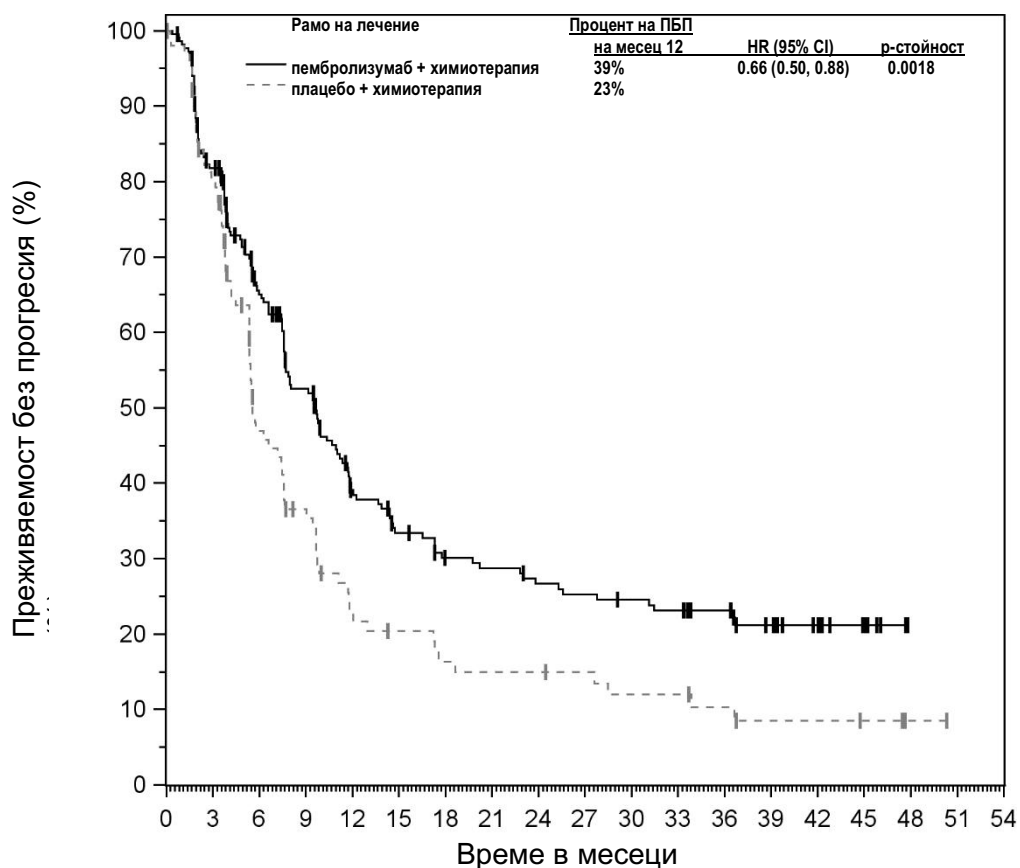
§ Номинална p-стойност, въз основа на логаритмичен рангов тест, стратифициран по химиотерапия в проучването (таксан спрямо гемцитабин и карбоплатин) и предходно лечение със същия клас химиотерапия при неoadювантна терапия (да спрямо не). При предварително определения междинен анализ за ПБП (медиана на проследяване от 19,2 месеца), статистически значимо превъзходство е достигнато за ПБП при сравнение на пембролизумаб/химиотерапия с плацебо/химиотерапия p-стойност 0,0012.

¶ Едностранна p-стойност, въз основа на логаритмичен рангов тест, стратифициран по химиотерапия в проучването (таксан спрямо гемцитабин и карбоплатин) и предходно лечение със същия клас химиотерапия при неoadювантна терапия (да спрямо не). Резултатите за ОП отговарят на предварително определените граници от 0,0113 за статистическа значимост.

# От лимитиран за продукта (Kaplan-Meier) метод за цензуриране на данни

+ Показва, че няма прогресивно заболяване по време на последно направената оценка на заболяването

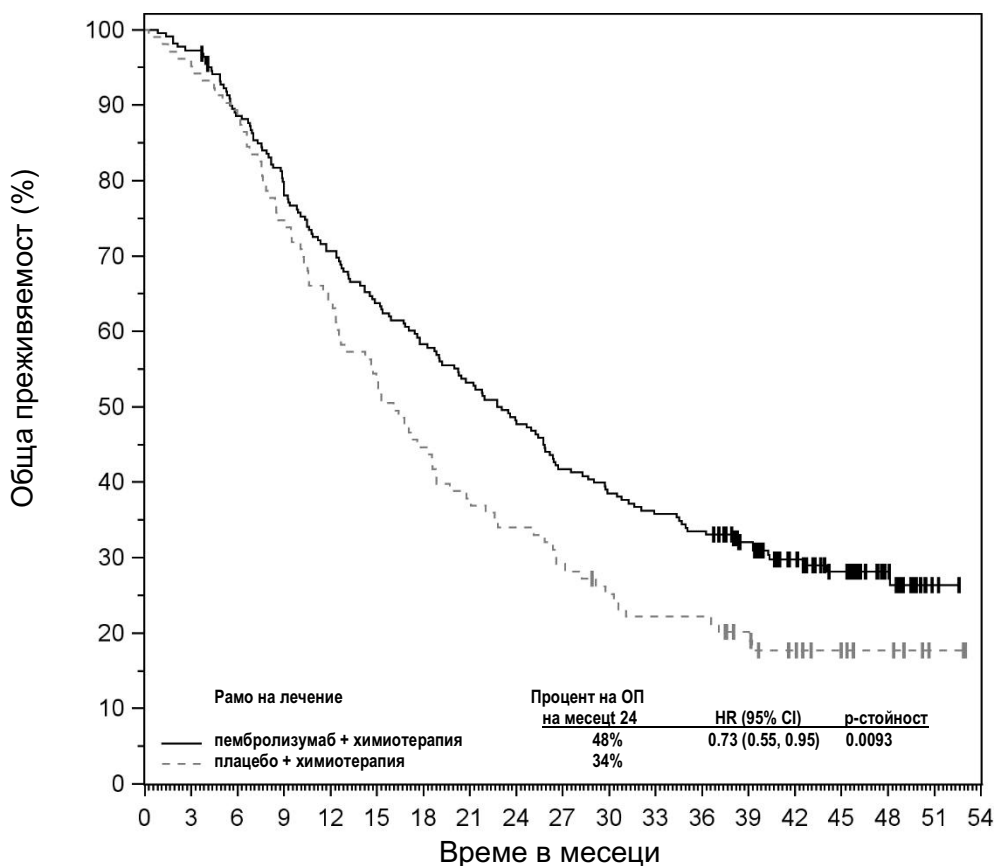
**Фигура 37: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо при пациенти с PD-L1 експресия (CPS  $\geq 10$ ) в KEYNOTE-355**



Брой на пациенти в риск  
 пембролизумаб + химиотерапия  
 плацебо + химиотерапия

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

**Фигура 38: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо при пациенти с PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  10) в KEYNOTE-355**



Брой на пациенти в риск	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
пембролизумаб + химиотерапия	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
плацебо + химиотерапия	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

### Ендометриален карцином

#### KEYNOTE-775: Контролирано проучване на комбинираната терапия при пациенти с авансирал ЕС, предходно лекувани със системна терапия

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с ленватиниб е изследвана в KEYNOTE-775, рандомизирано, многоцентрово, отворено, контролирано с активно вещество проучване, проведено при пациенти с авансирал ЕС, които са лекувани преди това с поне една предходна платина-базирана химиотерапевтична схема при всякакви условия, включително при неoadювантно и адювантно лечение. Участниците могат да получават до 2 платина-базирани терапии общо, като едната е приложена като неoadювантна или адювантна терапия. От проучването са изключени пациенти с ендометриален сарком, карциносарком, предварително съществуваща Степен  $\geq$  3 фистула, неконтролирано кръвно налягане (BP) ( $>$  150/90 mmHg), значително сърдечносъдово увреждане или събитие в рамките на последните 12 месеца или пациенти, с активно аутоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия. Рандомизирането е стратифицирано според MMR статус (dMMR или pMMR [ефективен механизъм за възстановяване на несъответствията на ДНК]) с помощта на валидиран ИНС тест. pMMR подгрупата е стратифицирана допълнително по функционален статус по ECOG, географски регион и анамнеза за тазова лъчетерапия. Пациентите са рандомизирани (1:1) в едно от следните терапевтични рамена:

- пембролизумаб 200 mg интравенозно на всеки 3 седмици в комбинация с ленватиниб 20 mg перорално веднъж дневно.

- избор на изследователя, който се състои или от доксорубицин  $60 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици, или паклитаксел  $80 \text{ mg/m}^2$  седмично, 3 седмици се прилага/1 седмица не се прилага.

Лечението с пембролизумаб и ленватиниб продължава до дефинирана съгласно RECIST v1.1 прогресия на заболяването, потвърдена от BICR, неприемлива токсичност или за пембролизумаб, максимум 24 месеца. Приложението на проучваната терапия е допустимо след дефинирана съгласно RECIST прогресия на заболяването, ако лекуващият изследовател счита, че пациентът има клинична полза и лечението се понася. Общо 121/411 (29%) от пациентите, лекувани с пембролизумаб и ленватиниб, получават проучваната терапия, продължена след дефинирана съгласно RECIST прогресия на заболяването. Медианата на продължителност на терапията след прогресия е 2,8 месеца. Оценка на туморния статус е правена на всеки 8 седмици.

Общо 827 пациенти са включени и рандомизирани на пембролизумаб в комбинация с ленватиниб (n=411) или по избор на изследователя на доксорубицин (n=306) или паклитаксел (n=110). Характеристиките на изходно ниво на тези пациенти са: медиана на възрастта 65 години (диапазон: 30 до 86), 50% на възраст 65 години или по-възрастни; 61% от бялата раса, 21% от азиатски произход и 4% чернокожи; ECOG PS 0 (59%) или 1 (41%) и 84% с pMMR туморен статус и 16% с dMMR туморен статус. Хистологичните подгрупи са ендометриоиден карцином (60%), сериозен (26%), светлоклетъчен карцином (6%), смесен (5%), и други (3%). Всички тези 827 пациенти са получили предходна системна терапия за EC: 69% имат една, 28% имат две, и 3% имат три или повече преходни системни терапии. 37% от пациентите са получили само предходна неoadювантна или адювантна терапия.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са ОП и ПБП (оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1). Вторичният измерител на резултата за ефикасност включва ЧОО, оценен чрез BICR с помощта на RECIST 1.1. По време на предварително определения междинен анализ с медиана на времето за проследяване 11,4 месеца (диапазон: 0,3 до 26,9 месеца), проучването демонстрира статистически значимо подобрение на ОП и ПБП. Предварително определеният окончателен анализ за ОП с приблизително 16 месеца продължителност на допълнителното проследяване от междинния анализ (обща медиана на времето за проследяване 14,7 месеца [диапазон: 0,3 до 43,0 месеца]) е направен без корекция за мултиплициране. Резултатите за ефикасност по MMR подгрупи са сходни с общите резултати в проучването. Резултатите за ПБП, ЧОО и продължителност на отговора по време на междинния анализ и резултатите за ОП по време на окончателния анализ са обобщени в Таблица 44. Кривите на Kaplan-Meier за окончателния анализ за ОП и междинния анализ за ПБП са показани съответно на Фигури 39 и 40.

Таблица 44: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-775

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици Ленватиниб n=411	Химиотерапия*  n=416
<b>ОП</b>		
Брой пациенти със събитие (%)	276 (67%)	329 (79%)
Медиана в месеци (95% CI)	18,7 (15,6 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
р-стойност <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>ПБП<sup>В</sup></b>		
Брой пациенти със събитие (%)	281 (68%)	286 (69%)
Медиана в месеци (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
р-стойност <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Честота на обективен отговор<sup>В</sup></b>		
ЧОО <sup>§</sup> % (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Пълен отговор	7%	3%
Частичен отговор	25%	12%
р-стойност <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Продължителност на отговора<sup>В</sup></b>		
Медиана в месеци <sup>#</sup> (диапазон)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)

\* Доксорубин или паклитаксел

<sup>†</sup> Въз основа на стратифициран регресионен модел на Cox

<sup>‡</sup> Едностранна номинална р-стойност за окончателния анализ, въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест. По време на предварително определения междинен анализ за ОП, с медиана на времето за проследяване 11,4 месеца (диапазон: 0,3 до 26,9 месеца), статистически значимо превъзходство е постигнато за ОП при сравнение на комбинацията от пембролизумаб и ленватиниб с химиотерапия (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75] р-стойност < 0,0001)

<sup>В</sup> По време на предварително определения междинен анализ

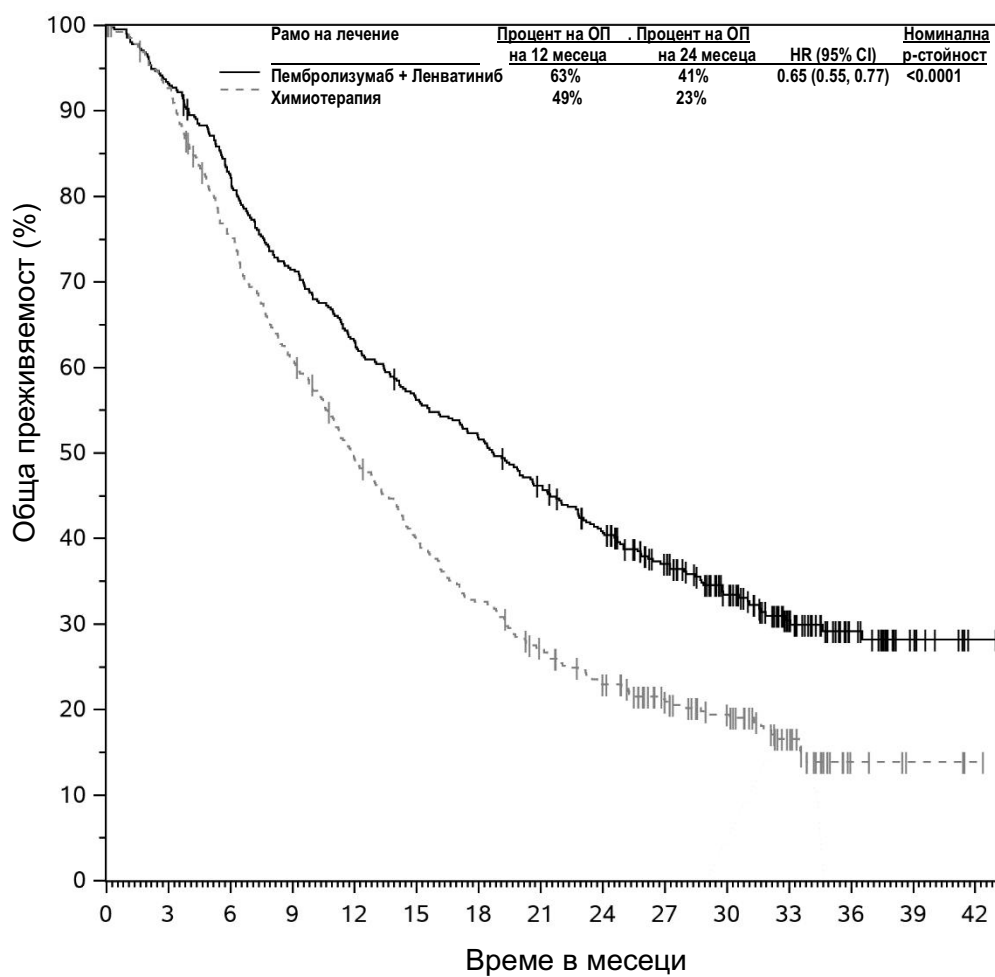
<sup>‡</sup> Едностранна р-стойност, въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

<sup>§</sup> Отговор: Най-добър обективен отговор като потвърден пълен или частичен отговор

<sup>¶</sup> Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по MMR статус, функционален статус по ECOG, географски регион и анамнеза за тазова лъчетерапия

<sup>#</sup> Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

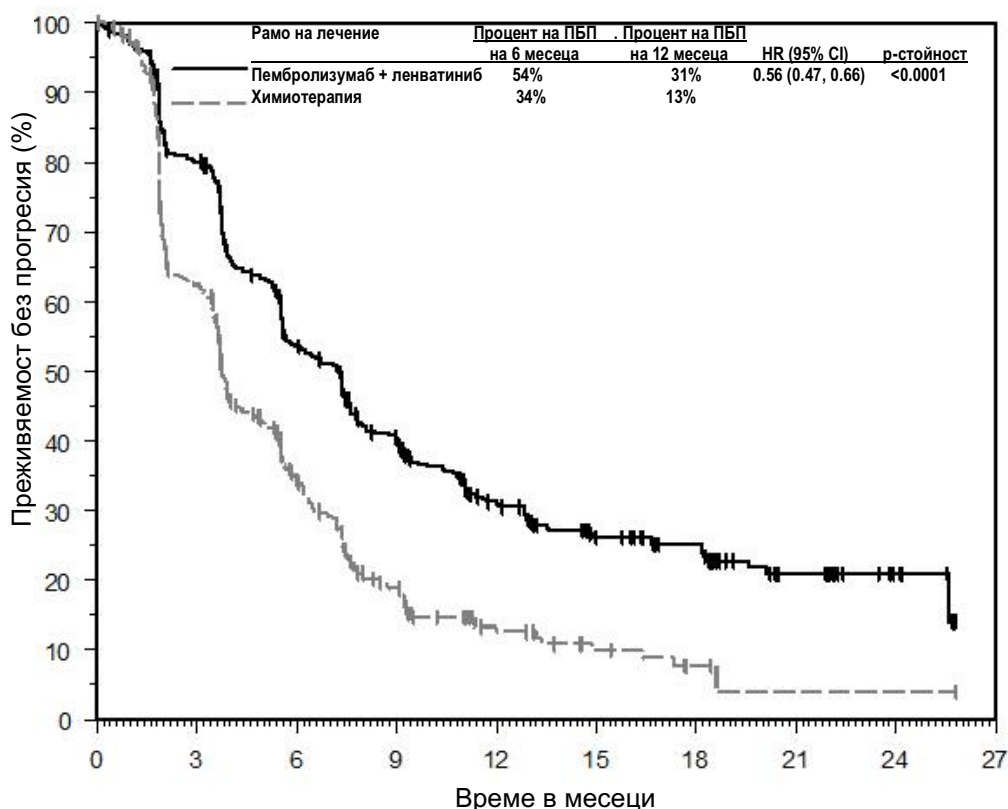
**Фигура 39: Криви на Карпан-Меиер за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-775 (intent to treat популация)**



**Брой на пациенти в риск**

Пембролизумаб + Лемватиниб	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Химиотерапия	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

**Фигура 40: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в KEYNOTE-775 (intent to treat популация)**



Брой на пациенти в риск	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Пембролизумаб + левватиноб	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Химиотерапия	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

### Цервикален карцином

#### KEYNOTE-826: Контролирано проучване на комбинирана терапия при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен цервикален карцином

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и карбоплатин, със или без бевацизумаб, е изследвана в KEYNOTE-826, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, в което са включени 617 пациенти с персистиращ, рецидивиращ или от първа линия цервикален карцином, които не са лекувани с химиотерапия, с изключение, когато е използвана едновременно като радиосенсибилизиращ агент. Пациентите са включени независимо от статуса на PD-L1 туморната експресия. Пациенти с автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2 години от лечението или заболяване, което изисква имunosупресия не са включвани. Рандомизирането е стратифицирано според метастатичния статус при първоначалната диагноза, решението на изследователя да използва бевацизумаб и PD-L1 статуса (CPS < 1 спрямо CPS 1 до < 10 спрямо CPS ≥ 10). Пациентите са рандомизирани (1:1) на една от двете групи на лечение:

- Група на лечение 1: пембролизумаб 200 mg плюс химиотерапия със или без бевацизумаб
- Група на лечение 2: плацебо плюс химиотерапия със или без бевацизумаб

Изследователят избира една от следните четири схеми на лечение преди рандомизирането:

1. Паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup> + цисплатин 50 mg/m<sup>2</sup>
2. Паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup> + цисплатин 50 mg/m<sup>2</sup> + бевацизумаб 15 mg/kg
3. Паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5 mg/ml/мин
4. Паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5 mg/ml/ мин + бевацизумаб 15 mg/kg

Всички изследвани лекарства са приложени като интравенозна инфузия. Всички изследвани лекарства са приложени на Ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл на лечение. Цисплатин може да се приложи на Ден 2 от всеки 3-седмичен цикъл на лечение. Възможността да се използва бевацизумаб е по избор на изследователя преди рандомизиране. Лечението с пембролизумаб продължава до дефинирана съгласно RECIST v1.1 прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или максимум за 24 месеца. Приложението на пембролизумаб е допустимо след дефинирана съгласно RECIST прогресия на заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и има клинична полза, определена от изследователя. Оценка на туморния статус е правена на седмица 9 и след това на всеки 9 седмици през първата година, след което на всеки 12 седмици.

От 617 включени пациенти, 548 пациенти (89%) имат тумори, които експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1, въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Сред тези 548 включени пациенти с тумори, експресиращи PD-L1, 273 пациенти са рандомизирани на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия със или без бевацизумаб, а 275 пациенти са рандомизирани на плацебо, в комбинация с химиотерапия със или без бевацизумаб. Основните характеристики на тези 548 пациенти са: медиана на възрастта 51 години (диапазон: 22 до 82), 16% на възраст 65 години или по-възрастни; 59% от бялата раса, 18% от азиатски произход и 1% чернокожи; 37% от испански или латиноамерикански произход; 56% и 43% с функционален статус по ECOG съответно 0 или 1; 63% получават бевацизумаб като лечение в проучването; 21% с аденокарцином и 5% с аденосквамозна хистология; за пациенти с персистиращо или рецидивиращо заболяване със или без далечни метастази, 39% са получили само предходна химиорадиация и 17% са получили химиорадиация плюс операция.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са ОП и ПБП, оценени от изследователя според RECIST v1.1. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са ЧОО и продължителност на отговора, според RECIST v1.1, както са оценени от изследователя. В предварително определен междинен анализ проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ОП (HR 0,64; 95% CI 0,50; 0,81; p-стойност = 0,0001) и ПБП (HR 0,62; 95% CI 0,50; 0,77; p-стойност < 0,0001) при пациенти, чийто тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1, рандомизирани на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия със или без бевацизумаб, в сравнение с плацебо, в комбинация с химиотерапия със или без бевацизумаб. Проучването демонстрира също статистически значимо подобрене на ОП и ПБП в общата популация. Таблица 45 обобщава ключовите измерители за ефикасност при пациенти, чийто тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1 в KEYNOTE-826 в окончателния анализ с медиана на продължителността на проследяване 21,3 месеца. Кривите на Kaplan-Meier за ОП и ПБП въз основа на окончателния анализ са представени на Фигури 41 и 42.



**Таблица 45: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-826 при пациенти с PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  1)**

<b>Крайна точка</b>	<b>Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици плюс химиотерапия* със или без бевацизумаб n=273</b>	<b>Плацебо плюс химиотерапия* със или без бевацизумаб n=275</b>
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	153 (56%)	201 (73%)
Медиана в месеци (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-стойност <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>ПБП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква със събитие	171 (63%)	220 (80%)
Медиана в месеци (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Коефициент на риск <sup>†</sup> (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-стойност <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО <sup>¶</sup> % (95% CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Пълен отговор	26%	15%
Частичен отговор	43%	36%
<b>Продължителност на отговора</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% с продължителност $\geq$ 12 месеца <sup>#</sup>	56	45
% с продължителност $\geq$ 24 месеца <sup>#</sup>	48	30

\* Химиотерапия (паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и карбоплатин)

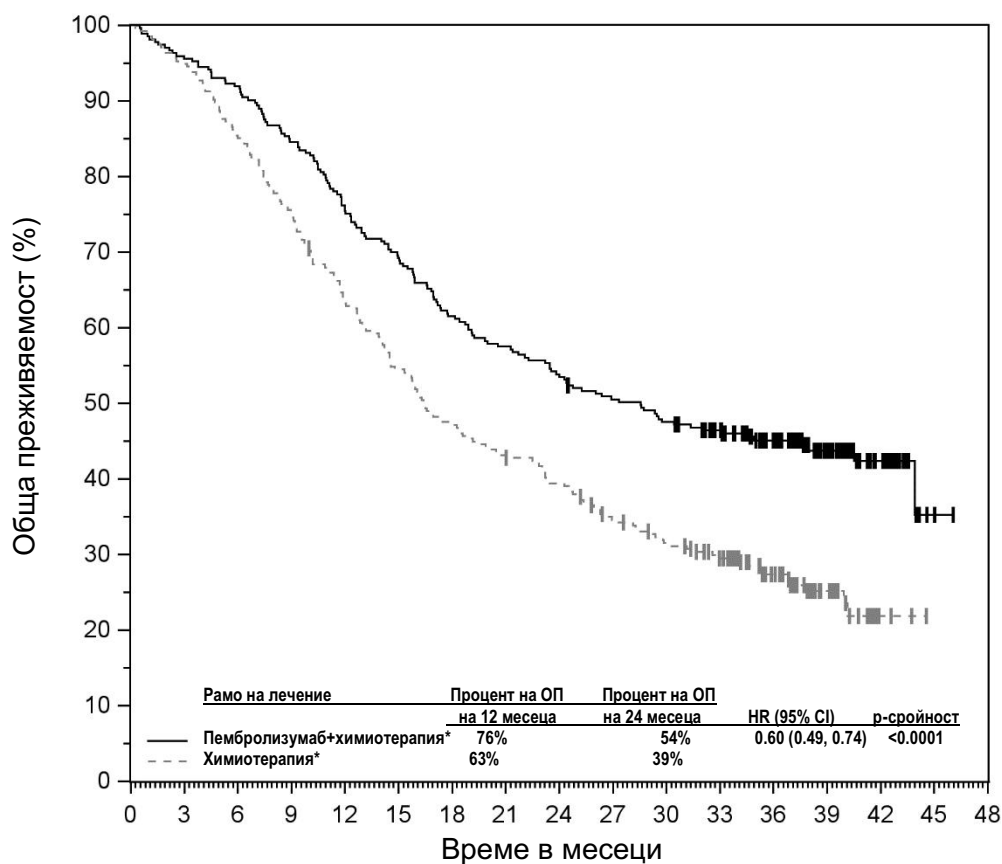
<sup>†</sup> Въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

<sup>‡</sup> Номинална p-стойност, въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

<sup>¶</sup> Отговор: Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

<sup>#</sup> Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

**Фигура 41: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо при пациенти в KEYNOTE-826 с PD-L1 експресия (CPS ≥ 1)**

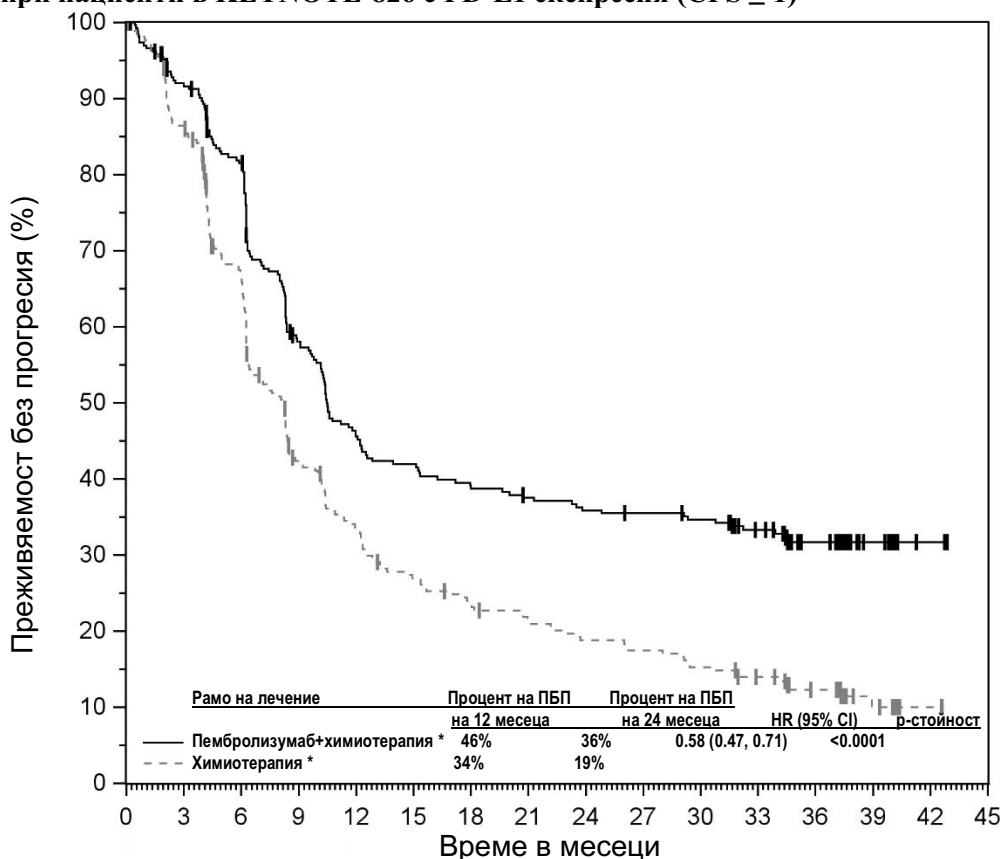


**Брой на пациенти в риск**

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

\* Химиотерапия (паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и карбоплатин) със или без бевацизумаб

**Фигура 42: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо при пациенти в KEYNOTE-826 с PD-L1 експресия (CPS ≥ 1)**



**Брой на пациенти в риск**

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

\* Химиотерапия (паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и карбоплатин) със или без бевацизумаб

Аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка (GEJ)

KEYNOTE-811: Контролирано проучване на комбинирана терапия при нелекувани досега пациенти с локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2-положителен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с трастузумаб плюс флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия е изследвана в KEYNOTE-811, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което включва 698 пациенти с HER2-положителен авансирал аденокарцином на стомаха или GEJ, независимо от статуса на PD-L1 туморната експресия, които не са получили предходна системна терапия за метастатично заболяване. Пациенти с автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2 годишно лечение или заболяване, което изисква имunosупресия, не са допуснати в проучването.

Рандомизирането е стратифицирано според PD-L1 експресията (CPS ≥ 1 или < 1), химиотерапевтична схема (5-FU плюс цисплатин [FP] или капецитабин плюс оксалиплатин [CAPOX]) и географски регион (Европа/Изrael/Северна Америка/Австралия, Азия или Останалата част от света). Пациентите са рандомизирани (1:1) на едно от следните терапевтични рамена; всички изследвани лекарства, с изключение на перорален капецитабин са приложени като интравенозна инфузия за всеки 3-седмичен цикъл на лечение:

- пембролизумаб 200 mg, трастузумаб 8 mg/kg при първата инфузия и 6 mg/kg при последващите цикли, последван от определена от изследователя комбинирана химиотерапия с цисплатин 80 mg/m<sup>2</sup> за до 6 цикъла и 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/ден за 5 дни (FP) или оксалиплатин 130 mg/m<sup>2</sup> за до 6-8 цикъла и капецитабин 1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за 14 дни (CAPOX). Пембролизумаб е приложен преди трастузумаб и химиотерапията на Ден 1 от всеки цикъл.

- плацебо, трастузумаб 8 mg/kg при първата инфузия и 6 mg/kg при последващите цикли, последван от определена от изследователя комбинирана химиотерапия с цисплатин 80 mg/m<sup>2</sup> за до 6 цикъла и 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/ден за 5 дни (FP) или оксалиплатин 130 mg/m<sup>2</sup> за до 6-8 цикъла и капецитабин 1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за 14 дни (CAPOX). Плацебо е приложен преди трастузумаб и химиотерапията на Ден 1 от всеки цикъл.

Лечението с пембролизумаб, трастузумаб и химиотерапия или плацебо, трастузумаб и химиотерапия продължава до дефинирана съгласно RECIST v1.1 прогресия на заболяването, определена чрез BICR, неприемлива токсичност или максимум за 24 месеца. Оценка на туморния статус е извършена на всеки 6 седмици.

Сред 698 пациенти рандомизирани в KEYNOTE-811, 594 (85%) имат тумори, които експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1 определено чрез PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kit. Характеристиките на изходно ниво на 594 пациенти с туморна PD-L1 експресия CPS  $\geq$  1 включват: медиана на възрастта 63 години (диапазон: 19 до 85), 43% на възраст 65 години или по-възрастни; 80% мъже; 63% от бялата раса, 33% от азиатски произход и 0,7 % чернокожи; 42% ECOG PS от 0 и 58% ECOG PS от 1. Деветдесет и осем процента от пациентите имат метастазирало заболяване (стадий IV), а 2% имат локално авансирало неоперабилно заболяване. Деветдесет и пет процента (n=562) имат тумори, които не са MSI H, 1% (n=8) имат тумори, които са MSI H, а при 4% (n=24) статусът е неизвестен. Осемдесет и пет процента от пациентите получават CAPOX.

Първичните измерители на резултата за ефикасност са ПБП, въз основа на BICR с помощта на RECIST 1.1, и ОП. Вторичните измерители на резултата за ефикасност включват ЧОО и продължителност на отговора (duration of response, ПнО) въз основа на BICR с помощта на RECIST 1.1. По време на втория междинен анализ в общата популация, проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ПБП (HR 0,72; 95% CI 0,60; 0,87; p-стойност 0,0002) при пациенти, рандомизирани в рамото на пембролизумаб, в комбинация с трастузумаб и химиотерапия, в сравнение с плацебо, в комбинация с трастузумаб и химиотерапия. При този междинен анализ няма статистически значима разлика по отношение на ОП. Медианата на времето за проследяване е 15,4 месеца (диапазон: 0,3 до 41,6 месеца). При първия междинен анализ, проведен при първите 264 пациенти, рандомизирани в общата популация (133 пациенти в рамото на пембролизумаб и 131 в рамото на плацебо), се наблюдава статистически значимо подобрене на ЧОО (74,4% спрямо 51,9%, представляваща 22,7% разлика в ЧОО, [95%CI: 11,2; 33,7]; p-стойност 0,00006).

Таблица 46 обобщава ключовите резултати за ефикасност по време на втория междинен анализ на предварително определената подгрупа пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1, а на Фигури 43 и 44 са представени кривите на Kaplan-Meier за ПБП и ОП.

**Таблица 46: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-811 при пациенти с PD-L1 експресия (CPS ≥ 1)**

<b>Крайна точка</b>	<b>Пембролизумаб Трастузумаб и Химиотерапия n=298</b>	<b>Плацебо Трастузумаб и Химиотерапия n=296</b>
<b>ПБП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	199 (67%)	215 (73%)
Медиана в месеци (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-стойност <sup>†</sup>	0,0001	
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	167 (56%)	183 (62%)
Медиана в месеци (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-стойност <sup>†</sup>	0,0143	
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО <sup>‡</sup> % (95% CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Пълен отговор	14%	10%
Частичен отговор	59%	49%
p-стойност <sup>#</sup>	0,00008	
<b>Продължителност на отговора</b>		
Медиана в месеци (диапазон)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% с продължителност ≥ 6 месеца <sup>¶</sup>	75%	67%
% с продължителност ≥ 12 месеца <sup>¶</sup>	49%	41%

\* Въз основа на нестратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

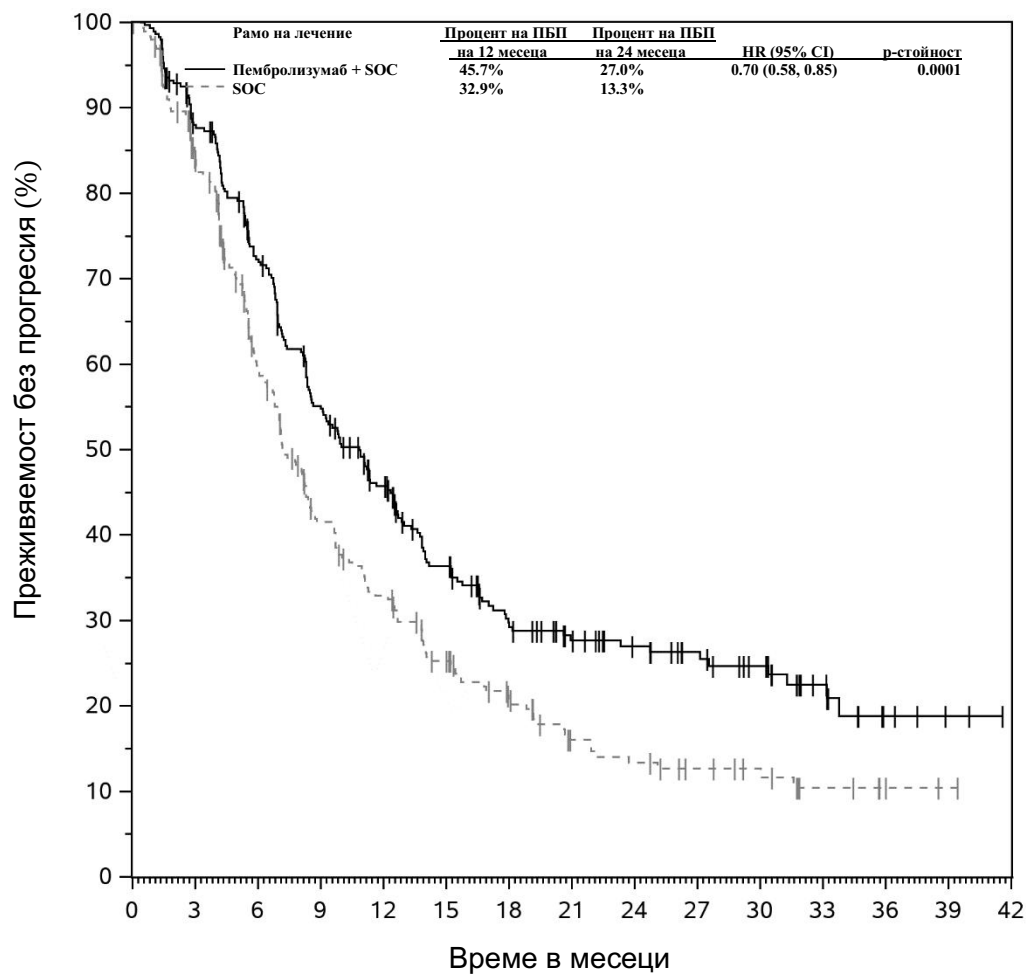
† Номинална p-стойност въз основа на нестратифициран логаритмичен рангов тест; не е извършен официален тест при пациенти с PD-L1 експресия (CPS ≥ 1).

‡ Отговор: Най-добър обективен отговор, като потвърден пълен или частичен отговор

# Номинална p-стойност въз основа на нестратифициран метод на Miettinen и Nurminen; не е извършен официален тест при пациенти с PD L1 експресия (CPS ≥ 1).

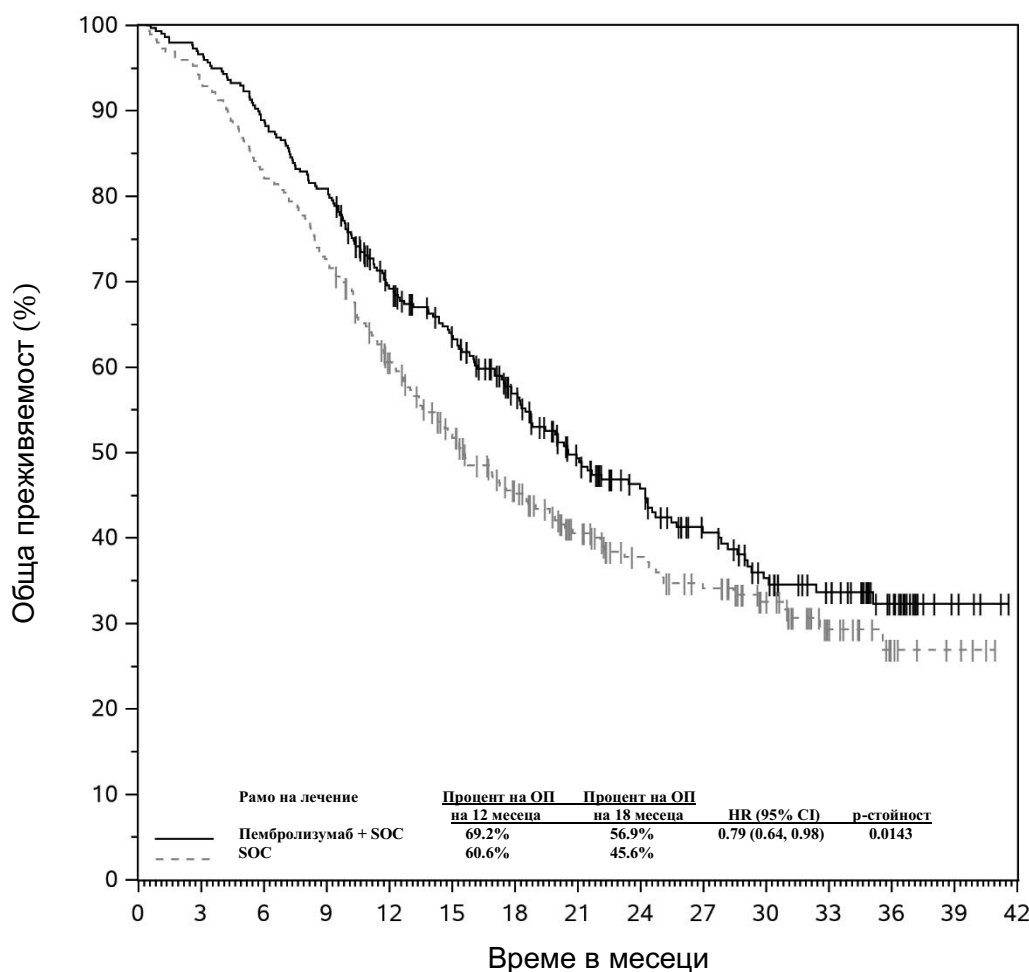
¶ Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

**Фигура 43: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в KEYNOTE-811 при пациенти с PD-L1 експресия (CPS  $\geq 1$ )**



Брой на пациенти в риск	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Пембролизумаб + 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

**Фигура 44: Криви на Карпан-Меиер за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-811 при пациенти с PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  1)**



Брой на пациенти в риск	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Пембролизумаб + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

**KEYNOTE-859: Контролирано проучване на комбинирана терапия при нелекувани досега пациенти с локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2-негативен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка**

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия е изследвана в KEYNOTE-859, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което включва 1 579 пациенти с HER2-негативен авансирал аденокарцином на стомаха или GEJ, независимо от статуса на PD-L1 туморната експресия, които не са получили предходна системна терапия за метастатично заболяване. Допуска се предходна неoadювантна и/или адювантна терапия, в случай че е завършена поне 6 месеца преди рандомизиране. Пациенти с автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2 годишно лечение, заболяване, което изисква имunosупресия или пациенти, които са получили предходна терапия с имунни чекпойнт инхибитори не са допуснати в проучването.

Рандомизирането е стратифицирано според PD-L1 експресията (CPS  $\geq$  1 или  $<$  1), химиотерапевтична схема (5-FU плюс цисплатин [FP] или капецитабин плюс оксалиплатин [CAPOX]) и географски регион (Европа/Израел/Северна Америка/Австралия, Азия или Останалата част от света).

Пациентите са рандомизирани (1:1) на едно от следните терапевтични рамена; всички изследвани лекарства, с изключение на перорален капецитабин са приложени като интравенозна инфузия за всеки 3-седмичен цикъл на лечение:

- пембролизумаб 200 mg, определена от изследователя комбинирана химиотерапия с цисплатин 80 mg/m<sup>2</sup> и 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/ден за 5 дни (FP) или оксалиплатин 130 mg/m<sup>2</sup> и капецитабин 1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за 14 дни (CAPOX) за до 35 цикъла. Продължителността на лечението с цисплатин или оксалиплатин може да бъде ограничена до 6 цикъла според локалните препоръки на всяка държава. Пембролизумаб е приложен преди химиотерапията на Ден 1 от всеки цикъл.
- плацебо, определена от изследователя комбинирана химиотерапия с цисплатин 80 mg/m<sup>2</sup> и 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/ден за 5 дни (FP) или оксалиплатин 130 mg/m<sup>2</sup> и капецитабин 1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за 14 дни (CAPOX) за до 35 цикъла. Продължителността на лечението с цисплатин или оксалиплатин може да бъде ограничена до 6 цикъла според локалните препоръки на всяка държава. Плацебо е приложен преди химиотерапията на Ден 1 от всеки цикъл.

Лечението с пембролизумаб и химиотерапия или плацебо и химиотерапия продължава до дефинирана съгласно RECIST v1.1 прогресия на заболяването, определена чрез BICR, неприемлива токсичност или максимум за 24 месеца. Оценка на туморния статус е извършена на всеки 6 седмици.

Сред 1 579 пациенти в KEYNOTE-859, 1 235 (78%) имат тумори, които експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1, определено чрез PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kit. Характеристиките на изходно ниво на 1 235 пациенти с туморна PD-L1 експресия CPS  $\geq$  1 включват: медиана на възрастта 62 години (диапазон: 24 до 86), 40% на възраст 65 или по-възрастни; 70,4% мъже; 55,5% от бялата раса; 33,1% от азиатски произход; 36,5% с ECOG PS 0 и 63,5% с ECOG PS 1. Деведесет и шест процента от пациентите имат метастазирало заболяване (стадий IV) и 4% имат локално авансирало неоперабилно заболяване. Пет процента (n=66) имат тумори, които са MSI-H. Осемдесет и шест процента от пациентите получават CAPOX.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е ОП. Допълнителните вторични измерители на резултата за ефикасност включват ПБП, ЧОО и ПнО, оценени чрез BICR с помощта на RECIST 1.1.

Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ОП (HR 0,78; 95% CI 0,70, 0,87; p-стойност < 0,0001), ПБП (HR 0,76; 95% CI 0,67; 0,85; p-стойност < 0,0001) и ЧОО (51% [95% CI 47,7; 54,8] спрямо 42% [95% CI 38,5; 45,5]; p-стойност 0,00009) при пациенти, рандомизирани в рамото на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия в сравнение с плацебо, в комбинация с химиотерапия в общата популация. Медианата на времето за проследяване е 12 месеца (диапазон: 0,1 до 45,9 месеца). Таблица 47 обобщава ключовите резултати за ефикасност за предварително определените подгрупи пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS  $\geq$  1, а на Фигури 45 и 46 са представени кривите на Kaplan-Meier за ОП и ПБП.



**Таблица 47: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-859 при пациенти с PD L1 експресия (CPS  $\geq$  1)**

<b>Крайна точка</b>	<b>Пембролизумаб Флуоропиримидин и химиотерапия с платина n=618</b>	<b>Плацебо Флуоропиримидин и химиотерапия с платина n=617</b>
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	464 (75%)	526 (85%)
Медиана в месеци* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Коефициент на риск† (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
р-стойност‡	< 0,0001	
<b>ПБП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	443 (72%)	483 (78%)
Медиана в месеци* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Коефициент на риск† (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
р-стойност‡	< 0,0001	
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО§ (95% CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Пълен отговор	10%	6%
Частичен отговор	42%	37%
р-стойност¶	0,00041	
<b>Продължителност на отговора</b>		
Медиана в месеци* (диапазон)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% с продължителност $\geq$ 12 месеца*	41%	26%

\* Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

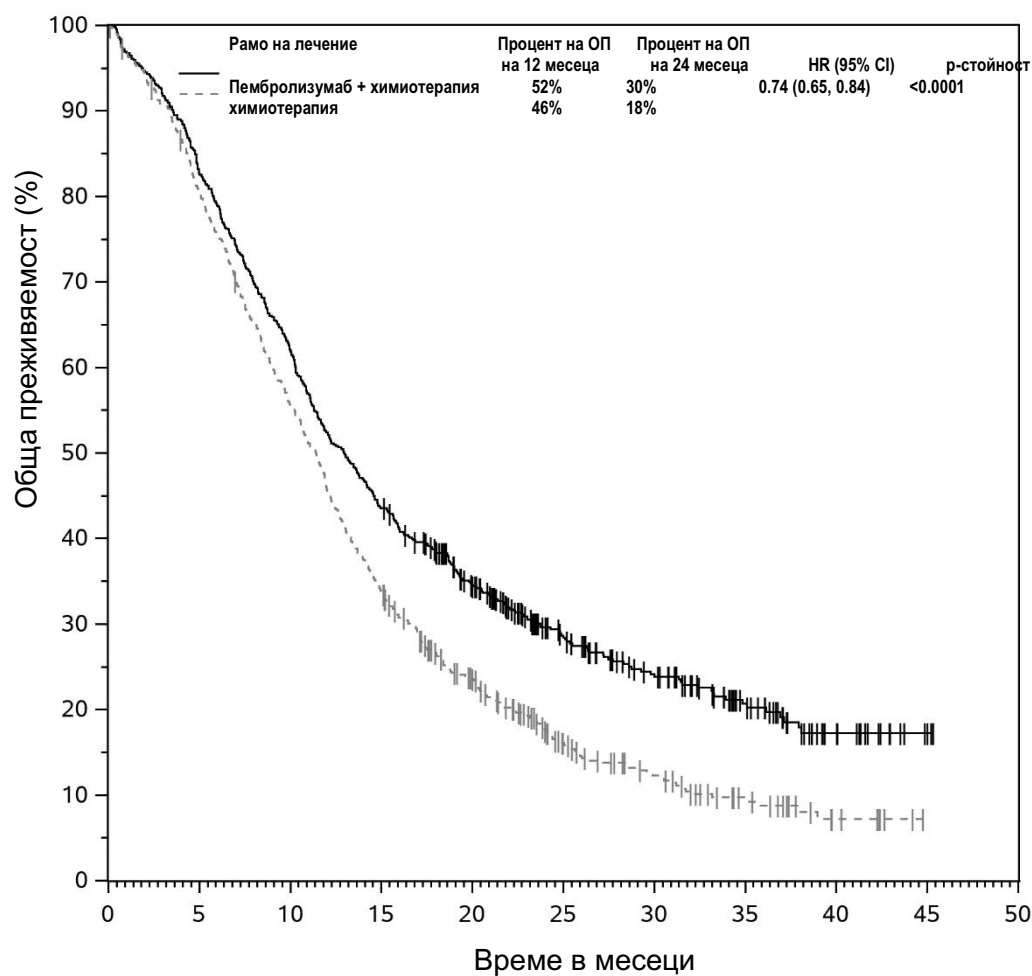
† Въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

‡ Едностранна р-стойност, въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

§ Отговор: Най-добър обективен отговор, потвърден чрез пълен или частичен отговор

¶ Едностранна р-стойност, въз основа на стратифициран метод на Miettinen и Nurminen

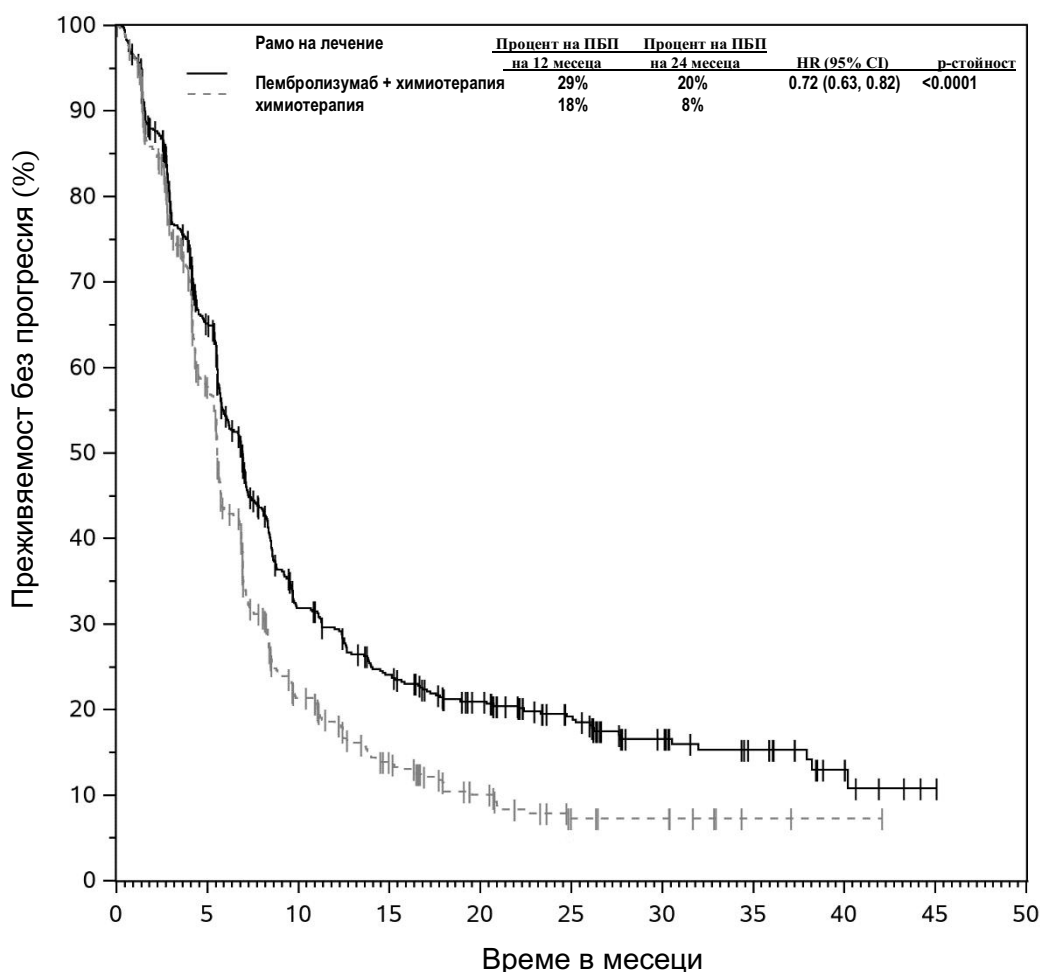
**Фигура 45: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-859 при пациенти с PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  1)**



**Брой на пациенти в риск**

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

**Фигура 46: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в KEYNOTE-859 при пациенти с PD-L1 експресия (CPS ≥ 1)**



**Брой на пациенти в риск**

Пембролизумаб + химиотерапия	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Химиотерапия	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

Извършен е анализ в KEYNOTE-859 при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 1 до < 10 или CPS ≥ 10 в двете терапевтични рамена (вж. Таблица 48).

**Таблица 48: Резултати за ефикасност според PD-L1 експресия в KEYNOTE-859**

Крайна точка	Комбинирано лечение с пембролизумаб n=337	Химиотерапия n=345	Комбинирано лечение с пембролизумаб n=279	Химиотерапия n=272
	CPS ≥ 1 to < 10		CPS ≥ 10	
ОП HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
ПБП HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ЧОО§ (95% CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

\* Коефициент на риск (комбинирано лечение с пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на нестратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска

† Коефициент на риска (комбинирано лечение с пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска

§ Отговор: Най-добър обективен отговор, потвърден чрез пълен или частичен отговор

### Карцином на жлъчните пътища

#### KEYNOTE-966: Контролирано проучване на комбинирана терапия при пациенти с локално авансирал неоперабилен или метастатичен ВТС

Ефикасността на пембролизумаб в комбинация с гемцитабин и цисплатин е изследвана в KEYNOTE-966, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което включва 1 069 пациенти с локално авансирал, неоперабилен или метастатичен ВТС, които не са получили предходна системна терапия за авансирало заболяване. Пациентите са включени независимо от туморната PD-L1 експресия. Пациентите трябва да имат допустими нива на серумен билирубин ( $\leq 1,5 \times$  ГГН или директен билирубин  $\leq$  ГГН за участниците с общ билирубин  $> 1,5 \times$  ГГН) и всяка клинично значима билиарна обструкция трябва да бъде отстранена преди рандомизирането. Пациентите с автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2 годишно лечение или заболяване, което изисква имunosупресия не са допуснати в проучването. Рандомизирането е стратифицирано по географски регион (Азия спрямо държавите извън Азия), локално авансирал спрямо метастатичен и място на произход (жлъчен мехур, интрахепатален или екстрахепатален холангиокарцином).

Пациентите са рандомизирани (1:1) на една от двете терапевтични групи:

- пембролизумаб 200 mg на Ден 1 плюс гемцитабин 1 000 mg/m<sup>2</sup> и цисплатин 25 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1 и Ден 8 на всеки 3 седмици
- плацебо на Ден 1 плюс гемцитабин 1 000 mg/m<sup>2</sup> и цисплатин 25 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1 и Ден 8 на всеки 3 седмици

Всички изпитвани лекарства са приложени като интравенозна инфузия. Лечението продължава до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. За пембролизумаб лечението продължава за максимум 35 цикъла или приблизително 24 месеца. За цисплатин лечението може да се приложи за максимум 8 цикъла, а за гемцитабин лечението може да продължи след 8 цикъла. Оценка на туморния статус е направена на изходно ниво, след това на всеки 6 седмици до 54 седмици, и след това на всеки 12 седмици.

Характеристиките на изследваната популацията са медиана на възрастта 64 години (диапазон: 23 до 85), 47% на възраст 65 години или по-възрастни; 52% мъже; 49% от бялата раса, 46% азиатци; 46% ECOG PS 0 и 54% ECOG PS 1; 31% от пациентите имат анамнеза за хепатит В инфекция, а 3% имат анамнеза за хепатит С инфекция.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е ОП и вторичните измерители на резултата за ефикасност са ПБП, ЧОО и ПнО, оценени чрез VCR с помощта на RECIST 1.1. Проучването демонстрира статистически значимо подобрение на ОП в окончателния анализ за пациенти рандомизирани на пембролизумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с плацебо в комбинация с химиотерапия. Таблица 49 обобщава ключовите резултати за ефикасност, а Фигури 47 и 48 показват кривите на Kaplan-Meier за ПБП и ОП, въз основа на окончателния анализ с медиана на времето на проследяване 11,6 месеца (диапазон: 0,2 до 37,5 месеца).

Таблица 49: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-966

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици с гемцитабин/цисплатин n=533	Плацебо с гемцитабин/цисплатин n=536
<b>ОП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	414 (78%)	443 (83%)
Медиана в месеци (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p- стойност <sup>†</sup>	0,0034	
<b>ПБП</b>		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	428 (80%)	448 (84%)
Медиана в месеци (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p- стойност <sup>‡</sup>	0,0171	
<b>Честота на обективен отговор</b>		
ЧОО % (95% CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Пълен отговор (%)	2,6%	1,7%
Частичен отговор (%)	26,6%	26,7%
p-стойност <sup>α</sup>	0,3610	
<b>Продължителност на отговора<sup>§, ¶</sup></b>		
Медиана в месеци (диапазон)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% с продължителност ≥ 6 месеца <sup>¶</sup>	65%	55%
% с продължителност ≥ 12 месеца <sup>¶</sup>	38%	27%

\* Въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

<sup>†</sup> Едностранна p-стойност, въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест. Резултатите за ОП достигат предваритено определеното едностранно значимо ниво 0,0200

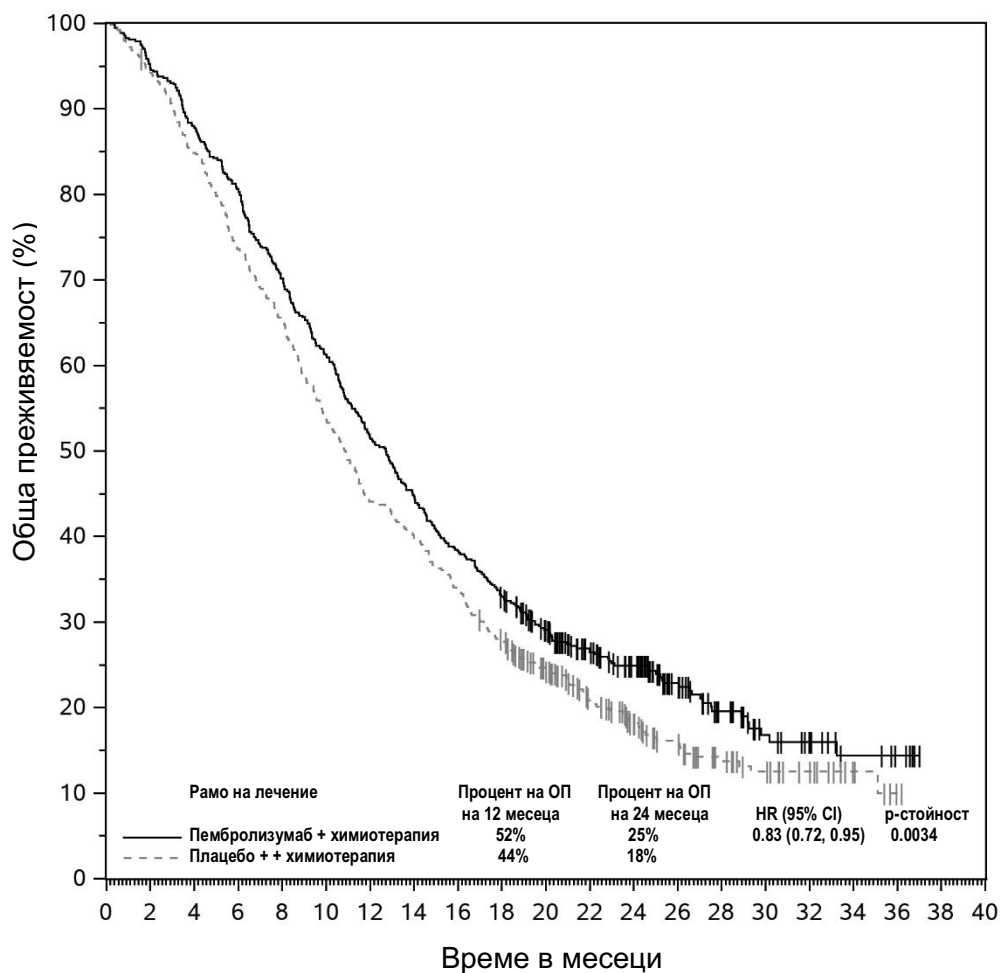
<sup>‡</sup> Едностранна p-стойност, въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест. Резултатите за ПБП не достигат предваритено определеното едностранно значимо ниво 0,0125

<sup>α</sup> Едностранна p-стойност, въз основа на стратифициран по метода на Miettinen и Nurminen. Резултатите за ЧОО не достигат предваритено определеното едностранно значимо ниво 0,0125

<sup>§</sup> Въз основа на пациенти с обективен отговор, потвърден чрез пълен или частичен отговор

<sup>¶</sup> Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

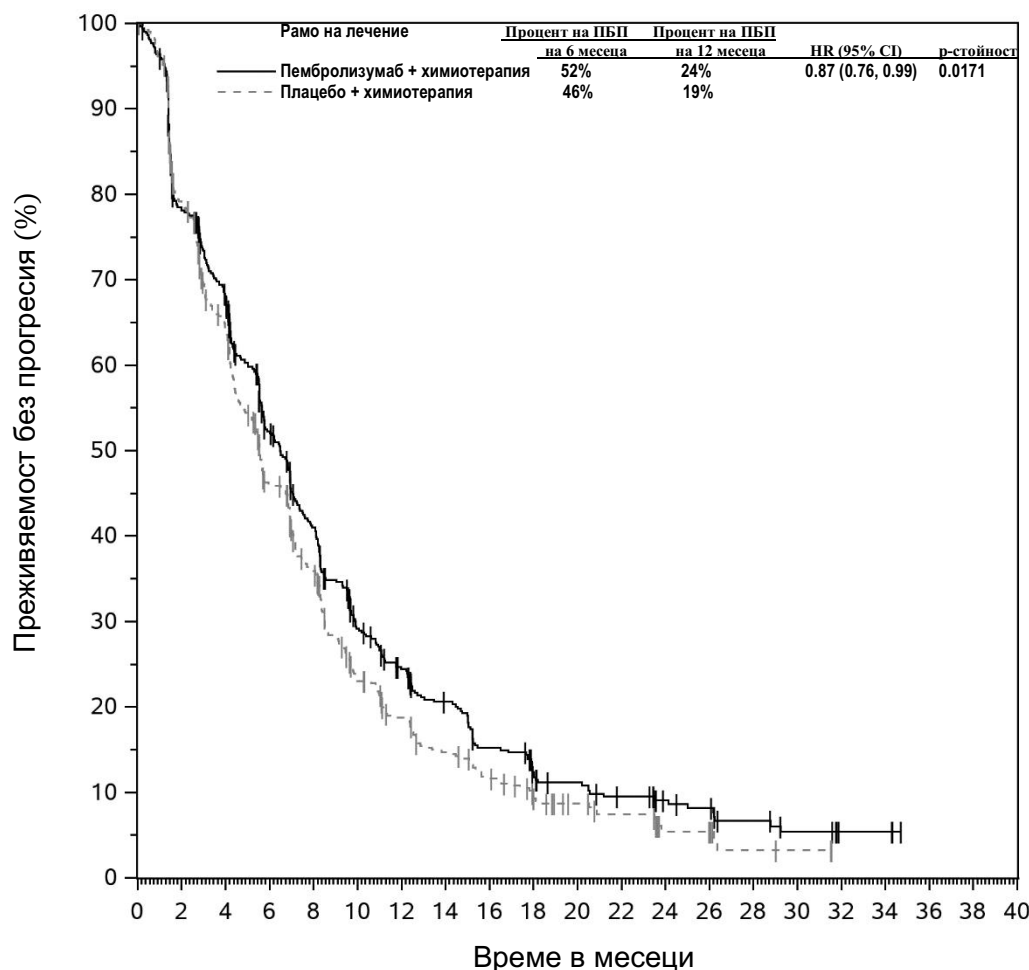
**Фигура 47: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост по терапевтично рамо в KEYNOTE-966 (intent to treat популация)**



**Брой на пациенти в риск**

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

**Фигура 48: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия по терапевтично рамо в KEYNOTE-966 (intent to treat популация)**



**Брой на пациенти в риск**

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

Популация в старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани различия по отношение на безопасността при пациенти  $\geq 75$  години в сравнение с по-млади пациенти, получаващи пембролизумаб като монотерапия. Въз основа на ограничени данни за безопасност от пациенти  $\geq 75$  години, когато се прилага в комбинация с химиотерапия, пембролизумаб показва по-малка поносимост при пациенти  $\geq 75$  години в сравнение с по-млади пациенти. За данните за ефикасност при пациенти  $\geq 75$  години, моля вижте съответната точка на всяко показание.

Педиатрична популация

В KEYNOTE-051, на 161 педиатрични пациенти (62 деца на възраст 9 месеца до под 12 години и 99 юноши на възраст 12 години до 17 години) с авансирал меланом или с PD-L1 положителни, авансирани, рецидивиращи или рефрактерни солидни тумори, или лимфом е приложен пембролизумаб 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици. Всички пациенти получават дози пембролизумаб с медиана 4 дози (диапазон: 1-35 дози), като 138 пациенти (85,7%) са получили пембролизумаб 2 дози или повече. Включени са участници с 28 вида тумори според първоначалната диагноза. Най-честите видове тумори според хистологията са Ходжкинов лимфом (13,7%), мултиформен глиобластом (9,3%), невробластом (6,2%), остеосарком (6,2%) и меланом (5,6%). От 161 пациенти, 137 са включени със солидни тумори, 22 с Ходжкинов лимфом и 2 с други лимфоми. При пациентите със солидни тумори и други лимфоми ЧОО е 5,8%, няма пациенти с пълен отговор и 8 пациенти (5,8%) имат частичен отговор. В

популацията с Ходжкинов лимфом (n=22) при пациентите на възраст 11 години до 17 години характеристиките на изходно ниво са медиана на възрастта 15 години; 64% мъже; 68% от бялата раса; 77% имат функционален статус по Lansky/Karnofsky 90-100 и 23% имат 70-80. Осемдесет и шест процента имат две или повече предходни линии на лечение и 64% имат стадий 3 или по-висок. При тези педиатрични пациенти с cHL, ЧОО оценен чрез BICR според критериите на IWG от 2007 г. е 54,5%, 1 пациент (4,5%) има пълен отговор и 11 пациенти (50,0%) имат частичен отговор, а ЧОО оценен чрез критериите от Lugano 2014 г. е 63,6%, 4 пациенти (18,2%) имат пълен отговор и 10 пациенти (45,5%) имат частичен отговор. Данните от клинични изпитвания при пациенти в юношеска възраст с меланом са много ограничени и за установяване на ефикасността е използвана екстраполация от данните за възрастни. Сред 5 участници в юношеска възраст с авансирал меланом, лекувани в KEYNOTE-051, нито един пациент няма пълен или частичен отговор, а 1 пациент има стабилно заболяване.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с пембролизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на Ходжкинов лимфом (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на пембролизумаб е проучена при 2 993 пациенти с метастатичен или неоперабилен меланом NSCLC или карцином, които приемат дози в диапазона: от 1 до 10 mg/kg ТТ на всеки 2 седмици, 2 до 10 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици или 200 mg на всеки 3 седмици.

### Абсорбция

Пембролизумаб се прилага по интравенозен път и поради това има незабавна и пълна бионаличност.

### Разпределение

В съответствие с ограниченото извънсъдово разпределение, обеят на разпределение на пембролизумаб в стационарно състояние е малък (~6,0 l; CV: 20%). Както се очаква за антителата, пембролизумаб не се свързва по специфичен начин с плазмените протеини.

### Биотрансформация

Пембролизумаб се катаболизира по неспецифични пътища. Метаболизмът не играе роля при неговия клирънс.

### Елиминиране

CL на пембролизумаб е приблизително 23% по-нисък (средно геометрично, 195 ml/ден [CV%: 40%]) след достигане на максимална промяна при стационарно състояние в сравнение с първата доза (252 ml/ден [CV%: 37%]); това намаляване на CL с времето не се счита за клинично значимо. Средната геометрична стойност (CV%) за терминалния полуживот е 22 дни (32%) при стационарно състояние.

### Линейност/нелинейност

Експозицията на пембролизумаб, изразена чрез пиковата концентрация ( $C_{max}$ ) или площта под кривата на концентрация/време (AUC), нараства пропорционално на дозата в рамките на дозовия диапазон, при които има ефикасност. Концентрациите на пембролизумаб в стационарно състояние са достигнати за 16 седмици, при многократно прилагане на схеми на всеки 3 седмици и системното кумулиране е 2,1 пъти. Медианата на най-ниските концентрации ( $C_{min}$ ) в стационарно състояние е приблизително 22  $\mu\text{g/ml}$  при доза 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици и 29  $\mu\text{g/ml}$  при доза 200 mg на всеки 3 седмици. Медианата на площта под кривата концентрация-време в стационарно състояние в продължение на 3 седмици ( $AUC_{0-3 \text{ седмици}}$ ) е 794  $\mu\text{g}\cdot\text{ден/ml}$  при доза 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици и 1 053  $\mu\text{g}\cdot\text{ден/ml}$  при доза 200 mg на всеки 3 седмици.



След прилагане на пембролизумаб в доза 200 mg на всеки 3 седмици при пациенти с сНЛ, наблюдаваната медиана на  $C_{min}$  в стационарно състояние е до 40% по-висока от тази при други видове тумори, лекувани със същата доза. Въпреки това, диапазонът на най-ниските концентрации е подобен. Няма значими разлики в медианата на  $C_{max}$  между сНЛ и други видове тумори. Въз основа на наличните данни за безопасност при сНЛ и други видове тумори, тези разлики не са клинично значими.

#### Специални популации

Ефектите на различните ковариати върху фармакокинетиката на пембролизумаб са оценени в популационни фармакокинетични анализи. Следните фактори нямат клинично значим ефект върху клирънса на пембролизумаб: възраст (диапазон: 15 - 94 години), пол, раса, бъбречно увреждане в лека или умерена степен, чернодробно увреждане в лека или умерена степен и туморно натоварване. Връзката между телесното тегло и клирънса подкрепя прилагането както на фиксирана доза, така и дозиране на база телесно тегло, осигуряващи подходящ и сходен контрол на експозицията. Експозицията на пембролизумаб, при дозиране на база телесно тегло с 2 mg/kg ТТ на всеки 3 седмици при педиатрични пациенти ( $\geq 3$  до 17 години), са сравними с тези на възрастни при същата доза.

#### Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху клирънса на пембролизумаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен в сравнение с пациенти с нормални бъбречни функции. Не са установени клинично значими разлики в клирънса на пембролизумаб между пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен и пациенти с нормални бъбречни функции. Пембролизумаб не е проучен при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (вж. точка 4.2).

#### Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на пембролизумаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с чернодробно увреждане в лека и умерена степен (определено по критериите за чернодробна дисфункция на Националния онкологичен институт на САЩ) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Не са установени клинично значими разлики в клирънса на пембролизумаб между пациенти с чернодробно увреждане в лека или умерена степен и пациенти с нормална чернодробна функция. Пембролизумаб не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Безопасността на пембролизумаб е оценена в 1-месечно проучване и 6-месечно проучване за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци, на които интравенозно са прилагани дози от 6, 40 или 200 mg/kg ТТ веднъж седмично в 1-месечното проучване и веднъж на всеки две седмици в 6-месечното проучване, последвано от 4-месечен период без лечение. Не са наблюдавани находки с токсикологична значимост, като в двете проучвания нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции (no observed adverse effect level, NOAEL) е  $\geq 200$  mg/kg ТТ, което води до експозиция 19 и 94 пъти експозицията при хора в дози, съответно 10 и 2 mg/kg ТТ. Разликата в експозицията между NOAEL и доза от 200 mg при хора е 74 пъти.

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с пембролизумаб. Смята се, че PD-1/PD-L1 пътят участва в поддържане на толерантността към фетуса по време на бременността. В модели на бременност при мишки е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията нарушава толерантността към фетуса и води до увеличаване на случаите на загуба на фетуса.

Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни с пембролизумаб. В 1-месечно и 6-месечно токсикологично проучване с многократно прилагане при маймуни не се забелязват

ефекти в мъжките и женски репродуктивни органи. Много от животните в тези проучвания обаче не са полово зрели.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

L-хистидин  
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат  
Захароза  
Полисорбат 80 (E433)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

2 години

#### След приготвяне на инфузията

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва незабавно да се използва след разреждане. Разределеният разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва незабавно, доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на KEYTRUDA за 96 часа при температура от 2 °C до 8 °C. Това 96-часово задържане може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (равна на или по-ниска от 25 °C). При съхранение в хладилник флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

4 ml концентрат във флакон 10 ml от стъкло тип I, със сива хлорбутилова или бромобутилова запушалка с покритие и алуминиева обкатка с отчупващо се тъмно синьо капаче, съдържащ 100 mg пембролизумаб.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Приготвяне и приложение на инфузията

- Не разклащайте флакона.
- Оставете флакона да се темперира до стайна температура (равна на или по-ниска от 25 °C).
- Преди разреждане, флаконът с течност може да се извади от хладилника (температура равна на или по-ниска от 25 °C) за срок до 24 часа.

- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение. Концентратът е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор. Ако се наблюдават видими частици, изхвърлете флакона.
- Изтеглете необходимия обем до 4 ml (100 mg) от концентрата и прехвърлете в интравенозен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 50 mg/ml (5%), за да подготвите разреден разтвор с крайна концентрация от 1 до 10 mg/ml. Всеки флакон съдържа излишък от 0,25 ml (общо съдържание на флакон 4,25 ml), за да се осигури необходимият обем от 4 ml концентрат. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане.
- От микробиологична гледна точка продуктът трябва незабавно да се използва след разреждане. Разреденият разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва незабавно, доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на KEYTRUDA за 96 часа при температура от 2 °C до 8 °C. Това 96-часово задържане може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (равна на или по-ниска от 25 °C). При съхранение в хладилник, флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба. Полупрозрачни до бели протеинови частици може да се наблюдават в разредения разтвор. Приложете инфузионния разтвор по интравенозен път в продължение на 30 минути, като използвате стерилен, апирогенен вграден или допълнителен филтър с ниско протеинно свързване 0,2 до 5 µm.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
- KEYTRUDA е само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползваната част, оставаща във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1024/002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 17 юли 2015 г.

Дата на последно подновяване: 24 март 2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

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

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

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

### Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително и средствата за комуникация, условията на разпространение, както и всички други аспекти на програмата с националните компетентни органи, преди пускането на пазара на KEYTRUDA във всяка държава членка.

Обучителната програма е насочена към повишаване на информираността на пациентите и/или на полагащите грижи за тях за признаците и симптомите, свързани с ранното разпознаване/идентифициране на възможните имуномедиирани нежелани реакции (имНЛР).

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където KEYTRUDA се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/полагащите грижа за тях, които се очаква да предписват и използват KEYTRUDA имат достъп до/получават обучителен материал за пациента.

**Обучителния материал за пациента** трябва да съдържа:

- Карта на пациента

Картата на пациента трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Описание на основните признаци и симптоми на имНЛР и важноста да се информира незабавно лекуващия лекар, ако симптомите се появят
- Важноста да не се правят опити за самолечение на който и да е от симптомите, без преди това да се консултира със своя медицински специалист
- Важноста на постоянното носене на картата на пациента и да бъде показвана при всяко посещение при медицински специалисти, различни от лекуващия лекар (напр. медицински специалисти от спешна помощ).

Тази карта напомня на пациентите за основните симптоми, които трябва да се съобщават незабавно на лекаря/медицинската сестра. Също така съдържа напомняне да се въведат данните за контакт на лекуващия лекар и да се предупреждават останалите лекари, че пациентът се лекува с KEYTRUDA.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>1. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да подаде окончателен доклад от проучването P204: Рандомизирано, отворено фаза III клинично изпитване за сравняване на пембролизумаб с брентуксимаб ведотин при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом — Окончателен доклад на проучването</p>	<p>Четвърто тримесечие на 2025 г.</p>
<p>2. Трябва да се проучи стойността на биомаркерите за прогнозиране на ефикасността на пембролизумаб, по-специално:</p> <p>Трябва да се изследват допълнителни биомаркери за прогнозиране на ефикасността на пембролизумаб, освен статуса на експресия на PD-L1 чрез имунохистохимия (Immunohistochemistry, ИНС) (напр. PD-L2, РНК отпечатъци, др.), заедно с повече информация относно модела на експресия на PD-L1, получена от текущото</p> <p>проучване за адювантно лечение с резекция на меланом стадий II (KN716):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• геномни анализи, използващи пълно екзомно секвениране и/или РНК секвениране (данни от нановеригата на РНК генната сигнатура)</li> <li>• ИНС оцветяване за PD-L2</li> <li>• данни за РНК и протеомно профилиране на серум</li> </ul>	<p>Четвърто тримесечие на 2024 г.</p>
<p>3. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да подаде окончателния доклад от проучването ПБР/ПБДМ и ОП данни от проучването KN054: Клинично изпитване Фаза III с пембролизумаб (МК-3475 при участници с пълна резекция на високорисков меланом стадий III) - Окончателен доклад от проучването</p>	<p>Четвърто тримесечие на 2027 г.</p>
<p>4. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): за да се охарактеризира допълнително ефикасността на Keytruda при пациенти с MSI-H/dMMR карцином на стомаха, жлъчката и тънките черва, ПРУ трябва да подаде резултати, включващи данни за ЧОО от Кохорта К и L от проучване KEYNOTE-158, Фаза II проучване, изследващо пембролизумаб (МК-3475) при предходно лекувани пациенти с авансирани солидни тумори.</p>	<p>Първо тримесечие на 2025 г.</p>
<p>5. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): за да се охарактеризира допълнително ефикасността на пембролизумаб като адювантно лечение на възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи с меланом стадий IIB или IIC, ПРУ трябва да подаде определен по протокола междинния анализ за ОП за проучване KN716: Клинично изпитване Фаза III с пембролизумаб (МК-3475) при участници с пълна резекция на високорисков меланом стадий II - Доклад от клиничното проучване</p>	<p>Четвърто тримесечие на 2028 г.</p>



<p>6. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): за да се охарактеризира допълнително ефикасността на Keytruda като адювантно лечение на възрастни с недребноклетъчен карцином на белия дроб, които са с висок риск от рецидив, ПРУ трябва да подаде резултати от окончателен анализ на ОП от проучването KEYNOTE-091. ПРУ трябва да подаде актуализирани данни за лечението след прогресия, и по-специално за усвояването и активността на анти-PD(L)1 при пациенти, с предходно лечение с пембролизумаб като адювантна терапия – Окончателен доклад от проучването</p>	<p>Трето тримесечие на 2026 г.</p>
--	------------------------------------

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

KEYTRUDA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
пембролизумаб  
100 mg/4 ml

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон с 4 ml съдържа 100 mg пембролизумаб. Всеки ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение след разреждане.  
За еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се разклаща.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Разреденият разтвор може да се съхранява до 96 часа в хладилник (2 °C – 8 °C).

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2 °С – 8 °С).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)**

EU/1/15/1024/002 (1 флакон)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

KEYTRUDA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
пембролизумаб  
100 mg/4 ml  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### KEYTRUDA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор пембролизумаб (pembrolizumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да носите картата със себе си по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KEYTRUDA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен KEYTRUDA
3. Как се прилага KEYTRUDA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате KEYTRUDA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява KEYTRUDA и за какво се използва

KEYTRUDA съдържа активното вещество пембролизумаб, което е моноклонално антитяло. KEYTRUDA действа, като помага на имунната Ви система да се бори с рака.

KEYTRUDA се използва при възрастни за лечение на:

- вид рак на кожата, наречен меланом
- вид рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб
- вид рак, наречен класически Ходжкинов лимфом
- вид рак, наречен рак на пикочния мехур (уротелен карцином)
- вид рак на главата и шията, наречен сквамозноклетъчен рак на главата и шията.
- вид рак на бъбреците, наречен бъбречноклетъчен карцином
- вид рак, който се определя с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR) в дебелото или правото черво (наречен колоректален карцином), матката (наречен ендометриален карцином), стомаха (наречен карцином на стомаха), тънкото черво (наречен карцином на тънките черва), или жлъчните пътища или жлъчния мехур (наречен карцином на жлъчните пътища)
- вид рак, наречен езофагеален карцином
- вид рак на гърдата, наречен тройнонегативен карцином на гърдата
- вид рак на матката, наречен ендометриален карцином
- вид рак, наречен цервикален карцином
- вид рак на стомаха, наречен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка
- вид рак на жлъчните пътища или жлъчния мехур наречен карцином на жлъчните пътища

KEYTRUDA се използва при деца и юноши:

- на възраст 3 години и по-големи за лечение на вид рак, наречен класически Ходжкинов лимфом
- на възраст 12 години и по-големи за лечение на вид рак, наречен меланом

KEYTRUDA се използва при пациенти, при които рактът се е разпространил или не може да бъде премахнат чрез операция.



KEYTRUDA се използва при пациенти, при които е направена операция за отстраняване на меланом, недребноклетъчен рак на белия дроб или бъбречноклетъчен карцином, за да ги предпази от повторна поява на рака (адювантно лечение).

KEYTRUDA се използва при пациенти преди операция (неoadювантно лечение) за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб или тройнонегативен рак на гърдата и след това се продължава приложението на KEYTRUDA след операция (адювантно лечение), за да ги предпази от повторна поява на заболяването.

KEYTRUDA може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е да прочетете листовките на тези други лекарства. Ако имате някакви въпроси за тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен KEYTRUDA**

Не трябва да Ви се прилага KEYTRUDA

- ако сте алергични към пембролизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б „Съдържание на опаковката и допълнителна информация”). Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен KEYTRUDA.

Кажете на Вашия лекар, преди да получите KEYTRUDA, ако:

- имате автоимунно заболяване (състояние, при което организъмът атакува собствените си клетки)
- имате пневмония или възпаление на белите дробове (наречено пневмонит)
- по-рано Ви е прилаган ипилимумаб, друго лекарство за лечение на меланом, вследствие на което сте получили сериозни нежелани реакции
- сте получили алергична реакция към лечение с други моноклонални антитела
- имате или сте имали хронична вирусна инфекция на черния дроб, включително хепатит В или хепатит С
- имате инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) или имате синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН)
- имате чернодробно увреждане
- имате бъбречно увреждане
- имате трансплантация на солиден орган или трансплантация на костен мозък (стволови клетки), при която са използвани стволови клетки от донор (алогенни)

По време на лечение с KEYTRUDA може да се проявят някои сериозни нежелани реакции. Тези нежелани реакции понякога могат да бъдат животозастрашаващи и могат да доведат до смърт. Тези нежелани реакции могат да възникнат по всяко време на лечението или дори след приключване на Вашето лечение. Може да получите повече от една нежелана реакция по едно и също време.

Ако имате някое от следните заболявания, обадете се или посетете Вашия лекар веднага. Той може да Ви даде други лекарства, за да предотврати по-тежки усложнения и да облекчи симптомите Ви. Може да отложи приложението на следващата доза KEYTRUDA или да преустанови лечението Ви с KEYTRUDA.

- възпаление на белите дробове, което може да включва задух, болка в гърдите или кашлица
- възпаление на червата, което може да включва диария или усилена перисталтика, черни, катранени, лепкави изпражнения или изпражнения с кръв или слуз, силна болка в корема или болезненост, гадене, повръщане

- възпаление на черния дроб, което може да включва гадене или повръщане, намален апетит, болка в дясната страна на корема, пожълтяване на кожата или бялото на очите (склерите), потъмняване на урината, или кървене или по-лесно посиняване от обичайно
- възпаление на бъбреците, което може да включва промени в количеството или цвета на урината
- възпаление на хормонални жлези (особено на щитовидната жлеза, хипофизата и надбъбречните жлези), което може да включва ускорена сърдечна дейност, загуба на тегло, повишено изпотяване, надаване на тегло, косопад, усещане за студ, запек, дълбок глас, мускулни болки, замаяност или припадък, главоболие, което не отшумява или необичайно главоболие
- диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (повишена киселинност на кръвта вследствие на диабета), симптомите може да включват чувство на глад или жажда по-силно от обичайно, чести позиви за уриниране, или загуба на тегло, чувство на умора или прилошаване, болка в стомаха, бързо и дълбоко дишане, объркване, необичайна сънливост, сладникава миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или различна миризма на урината или потта
- възпаление на очите, което може да включва промени в зрението
- възпаление на мускулите, което може да включва мускулна болка или слабост
- възпаление на сърдечния мускул, което може да включва задух, неравномерен сърдечен ритъм, усещане за умора или болка в гърдите
- възпаление на панкреаса, което може да включва коремна болка, гадене и повръщане
- възпаление на кожата, което може да включва обрив, сърбеж, мехури, белене или рани по кожата, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област
- нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата, очите и/или лимфните възли (саркоидоза)
- възпаление на мозъка, което може да включва обърканост, треска, проблеми с паметта или гърчове (енцефалит)
- болка, скованост, изтръпване или слабост в ръцете или краката; проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, изпускане на урина, затруднено уриниране и запек (миелит)
- възпаление и промяна в структурата на жлъчните пътища, което може да включва болка в горната дясна част на стомаха, уголемяване на черния дроб или слезката, умора, сърбеж или пожълтяване на кожата, или бялото на очите (склерозиращ холангит)
- възпаление на стомаха (гастрит)
- намалена функция на паращитовидните жлези, което може да включва мускулни крампи или спазми, умора и слабост (хипопаратиреодизъм)
- инфузионни реакции, които могат да включват задух, сърбеж или обрив, замаяност или треска.

**Усложнения, включително реакция на присадката срещу приемника, при пациенти с трансплантация на костен мозък (стволови клетки), при която се използват стволови клетки от донор (алогенни).** Тези усложнения може да бъдат тежки и може да доведат до смърт. Те могат да възникнат, ако сте имали подобна трансплантация в миналото или ако Ви бъде направена в бъдеще. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми, които могат да включват кожен обрив, възпаление на черния дроб, болки в корема или диария.

### **Деца и юноши**

Не прилагайте KEYTRUDA на деца под 18 години, с изключение на деца:

- с класически Ходжкинов лимфом на възраст 3 години и по-големи
- с меланом на възраст 12 години и по-големи

### **Други лекарства и KEYTRUDA**

Трябва да кажете на Вашия лекар:

- ако приемате други лекарства, които потискат (отслабват) имунната система. Примери за такива лекарства включват кортикостероиди, като например преднизон. Тези лекарства могат да повлияят върху ефекта на KEYTRUDA. След като вече сте на лечение с

KEYTRUDA, обаче, Вашият лекар може да Ви предпише кортикостероиди, за да намали нежеланите реакции, които може да получите при употребата на KEYTRUDA. Кортикостероиди може също да Ви бъдат приложени преди приложение на KEYTRUDA в комбинация с химиотерапия за предпазване и/или лечение на гадене, повръщане и други нежелани реакции, причинени от химиотерапията.

- ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

### **Бременност**

- Не трябва да използвате KEYTRUDA, ако сте бременна, освен ако Вашия лекар специално не Ви препоръча.
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, уведомете Вашия лекар.
- KEYTRUDA може да доведе до увреждания или смърт на плода.
- Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да използвате подходящи средства за предпазване от забременяване, докато се лекувате с KEYTRUDA и поне 4 месеца след последната доза.

### **Кърмене**

- Информирайте Вашия лекар, ако кърмите.
- Не кърмете по време на лечение с KEYTRUDA.
- Не е известно дали KEYTRUDA преминава в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

KEYTRUDA повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Чувство на замаяност, умора или слабост са възможни нежелани реакции от KEYTRUDA. Не шофирайте и не използвайте машини, след като са Ви приложили KEYTRUDA, освен ако не сте сигурни, че се чувствате добре.

## **3. Как се прилага KEYTRUDA**

KEYTRUDA ще Ви бъде приложен в болница или клиника под наблюдението на лекар с опит в лечението на рак.

- Препоръчителната доза KEYTRUDA при възрастни е или 200 mg на всеки 3 седмици, или 400 mg на всеки 6 седмици.
- Препоръчителната доза KEYTRUDA при деца и юноши на възраст 3 години и по-големи с класически Ходжкинов лимфом и юноши на възраст 12 години и по-големи с меланом е 2 mg/kg телесно тегло (до максимум 200 mg) на всеки 3 седмици.
- Вашият лекар ще Ви приложи KEYTRUDA чрез инфузия (вливане) във вената (интравенозно) за около 30 минути.
- Вашият лекар ще прецени колко пъти трябва да Ви бъде приложено лекарството.

### **Ако сте пропуснали определения час за прилагане на KEYTRUDA**

- Обадете се веднага на Вашия лекар, за да планира следващото Ви посещение.
- Много е важно да не пропускате доза от това лекарство.

### **Ако сте спрели да получавате KEYTRUDA**

Преустановяването на лечението може да преустанови действието на лекарството. Не спирайте лечението с KEYTRUDA, освен ако сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Вашето лечение, попитайте Вашия лекар.

Ще намерите тази информация също така в картата на пациента, която ще получите от Вашия лекар. Важно е да пазите тази карта и да я показвате на Вашия партньор или човека, който се грижи за Вас.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Когато Ви се приложи KEYTRUDA, може да получите някои сериозни нежелани реакции. Вижте точка 2.

Съобщават се следните нежелани реакции, при лечение с пембролизумаб, приложен самостоятелно:

##### **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- намаляване на броя на червените кръвни клетки
- понижена функция на щитовидната жлеза
- понижен апетит
- главоболие
- задух; кашлица
- диария; болка в корема; гадене; повръщане; запек
- сърбеж; кожен обрив
- болка в мускулите и костите; болка в ставите
- усещане за умора; необичайна умора или слабост; подуване; висока температура

##### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- белодробна инфекция
- намаляване на броя на тромбоцитите (по-лесна поява на синини или кървене); намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутрофили, лимфоцити)
- реакции, свързани с инфузията на лекарството
- свръхактивна щитовидна жлеза; горещи вълни
- понижен натрий, калий или калций в кръвта
- проблеми със съня
- замаяност; възпаление на нервите, причиняващо изтръпване, слабост; изтръпване или пареща болка в ръцете и краката; липса на енергия; промяна във вкуса
- сухо око
- нарушен сърдечен ритъм
- високо кръвно налягане
- възпаление на белите дробове
- възпаление на червата; сухота в устата
- възпаление на черния дроб
- червен надигнат кожен обрив, понякога с мехури; възпаление на кожата; обезцветени петна по кожата; суха кожа със сърбеж; косопад; кожен проблем, подобен на акне
- мускулна болка, болки или болезненост; болка в ръцете или краката; болка в ставите с подуване
- грипоподобно заболяване; втрисане
- повишени нива на чернодробни ензими в кръвта; повишен калций в кръвта; отклонения във функционалните бъбречни показатели

##### **Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

- намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкоцити); възпалителен отговор срещу тромбоцити; повишаване на броя на белите кръвни клетки (еозинофили)
- нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата, очите и/или лимфните възли (саркоидоза)
- намалена секреция на хормоните, произведени от надбъбречната жлеза; възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка; възпаление на щитовидната жлеза
- диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза
- състояние, при което мускулите стават слаби и се уморяват лесно; припадък
- възпаление на очите; болка в окото; дразнене; сърбеж или зачервяване; неприятна чувствителност към светлина; виждане на петна

- възпаление на сърдечния мускул, което може да включва задух, неравномерен сърдечен ритъм, усещане за умора или болка в гърдите; натрупване на течност около сърцето; възпаление на обвивката на сърцето
- възпаление на панкреаса; възпаление на стомаха; язва, която се развива по лигавицата на стомаха или горната част на тънките черва
- задебелени, понякога люспести, кожни образувания; малки пъпки по кожата, бучки или рани; промени в цвета на косата
- възпаление на обвивката на сухожилията
- възпаление на бъбреците
- повишени нива на амилаза, ензим, който разгражда нишестето

#### **Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- състояние, наречено хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, при което имунната система произвежда твърде много борещи се с инфекцията клетки, наречени хистиоцити и лимфоцити, което може да предизвика различни симптоми; възпалителен отговор срещу червени кръвни клетки; чувство на слабост, замаяност, задух или бледа кожа (признаци на ниски нива на червените кръвни клетки, вероятно поради вид анемия, наречена придобита (чиста) аплазия на еритроцитите)
- намалена функция на паразитовидните жлези, което може да се прояви като мускулни крампи или спазми, умора и слабост
- временно възпаление на нервите, причиняващо болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилен-Баре); възпаление на мозъка, което може да се проявява като обърканост, треска, проблеми с паметта или гърчове (енцефалит); болка, скованост, изтръпване или слабост в ръцете или краката; проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, изпускане на урина, затруднено уриниране и запек (миелит); подуване на зрителния нерв, което може да доведе до загуба на зрението в едното или двете очи, болка при движение на очите и/или загуба на цветното зрение (възпаление на зрителния нерв); възпаление на обвивката на главния и гръбначния мозък, което може да се прояви като скованост на врата, главоболие, треска, чувствителност към светлина, гадене или повръщане (менингит)
- възпаление на кръвоносните съдове
- язва в тънките черва
- възпаление на жлъчните пътища
- сърбеж, мехури, белене или рани по кожата, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област (синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза); болезнени червени подутини под кожата
- заболяване, при което имунната система атакува някои жлези в организма, като например слъзните и слюнчените жлези (синдром на Съогрен)
- възпаление на пикочния мехур, което може да се проявява като често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема

Съобщени са следните нежелани реакции от клинични проучвания при лечение с пембролизумаб, приложен в комбинация с химиотерапия:

#### **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- намаляване на броя на червените кръвни клетки; намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутрофили); намаляване на броя на тромбоцитите (по-лесна поява на синини или кървене)
- понижена функция на щитовидната жлеза
- понижен калий в кръвта; понижен апетит
- проблеми със съня
- възпаление на нервите, причиняващо изтръпване, слабост; изтръпване или пареща болка в ръцете и краката; главоболие
- задух; кашлица
- диария; повръщане; гадене; болка в корема; запек
- косопад; сърбеж; кожен обрив

- болка в мускулите и костите; болка в ставите;
- усещане за умора; необичайна умора или слабост; висока температура
- повишени нива на чернодробния ензим аланин аминотрансфераза в кръвта; повишени нива на чернодробния ензим аспартат аминотрансфераза в кръвта

#### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- белодробна инфекция
- намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутрофили) с висока температура; намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкоцити, лимфоцити)
- реакция, свързана с инфузията на лекарството
- намалена секреция на хормоните, произведени от надбъбречната жлеза; възпаление на щитовидната жлеза; хиперактивност на щитовидната жлеза
- понижен натрий или калций в кръвта
- замаяност; промяна във вкуса; липса на енергия
- сухо око
- нарушен сърдечен ритъм
- високо кръвно налягане
- възпаление на белите дробове
- възпаление на червата; възпаление на стомаха; сухота в устата
- възпаление на черния дроб
- червен надигнат кожен обрив, понякога с мехури; възпаление на кожата; кожен проблем, подобен на акне; суха кожа със сърбеж
- мускулна болка, болки или болезненост; болка в ръцете или краката; болка в ставите с подуване
- внезапно бъбречно увреждане
- подуване; грипоподобно заболяване; втрисане
- повишен билирубин в кръвта; повишени нива на чернодробния ензим алкална фосфатаза в кръвта; отклонения във функционалните бъбречни показатели; повишен калций в кръвта

#### **Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

- повишаване на броя на един вид бели кръвни клетки (еозинофили)
- възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка
- диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза
- възпаление на мозъка, което може да се проявява като обърканост, треска, проблеми с паметта или гърчове (енцефалит); припадък
- възпаление на сърдечния мускул, което може да включва задух, неравномерен сърдечен ритъм, усещане за умора или болка в гърдите; натрупване на течност около сърцето; възпаление на обвивката на сърцето
- възпаление на кръвоносните съдове
- възпаление на панкреаса; язва, която се развива по лигавицата на стомаха или горната част на тънките черва
- задебелени, понякога люспести, кожни образувания; обезцветени петна по кожата; малки пъпки по кожата, бучки или рани;
- възпаление на обвивката на сухожилията
- възпаление на бъбреците; възпаление на пикочния мехур, което може да включва често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема
- повишени нива на амилаза, ензим, който разгражда нишестето

#### **Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- възпалителна реакция срещу червените кръвни клетки или тромбоцити
- нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата, очите и/или лимфните възли (саркоидоза)
- намалена функция на парашитовидните жлези, което може да се прояви като мускулни крампи или спазми, умора и слабост

- заболяване, при което мускулите отслабват и се уморяват лесно; временно възпаление на нервите, причиняващо болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилен-Баре); подуване на зрителния нерв, което може да доведе до загуба на зрението в едното или двете очи, болка при движение на очите и/или загуба на цветното виждане (възпаление на зрителния нерв)
- възпаление на очите; болка в окото; дразнене; сърбеж или зачервяване; неприятна чувствителност към светлина; виждане на петна
- пробив на стената на тънките черва
- възпаление на жлъчните пътища
- сърбеж, мехури, белене или рани по кожата, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област (синдром на Стивънс-Джонсън); болезнени червени подутини под кожата; промени в цвета на косата
- заболяване, при което имунната система атакува някои жлези в организма, като например сълезните и слюнчените жлези (синдром на Съогрен)

Съобщени са следните нежелани реакции от клинични проучвания при лечение с пембролизумаб, приложен в комбинация с акситиниб и ленватиниб:

#### **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- инфекции на пикочните пътища (по-често уриниране и болка при уриниране)
- намаляване на броя на червените кръвни клетки
- понижена функция на щитовидната жлеза
- понижен апетит
- главоболие; промяна във вкуса
- високо кръвно налягане
- задух; кашлица
- диария; болка в корема; гадене; повръщане; запек
- кожен обрив; сърбеж
- болка в ставите; болка в мускулите и костите; мускулна болка, болки или болезненост; болка в ръцете или краката
- усещане за умора; необичайна умора или слабост; подуване; висока температура
- повишени нива на липаза, ензим, който разгражда мазнините; повишени нива на чернодробни ензими в кръвта; отклонения във функционалните бъбречни показатели

#### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- белодробна инфекция
- намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутрофили, лимфоцити, левкоцити); намаляване на броя на тромбоцитите (по-лесна поява на синини или кръвене)
- реакция, свързана с инфузията на лекарството
- намалена секреция на хормоните, произведени от надбъбречната жлеза; хиперактивна щитовидна жлеза; възпаление на щитовидната жлеза
- понижен натрий, калий или калций в кръвта
- проблеми със съня
- замаяност; възпаление на нервите, причиняващо скованост, слабост; изтръпване или пареща болка в ръцете и краката; липса на енергия
- „сухо око“
- нарушен сърдечен ритъм
- възпаление на белите дробове
- възпаление на червата; възпаление на панкреаса; възпаление на стомаха; сухота в устата
- възпаление на черния дроб
- червен надигнат кожен обрив, понякога с мехури; възпаление на кожата; суха кожа; кожен проблем, подобен на акне; косопад
- болка с подуване на ставите
- възпаление на бъбреците
- грипopodobно заболяване; втрисане

- повишени нива на амилаза, ензим, който разгражда нишестето; повишен билирубин в кръвта; повишени нива на чернодробен ензим в кръвта, наречен алкална фосфатаза, повишен калций в кръвта

#### **Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

- повишаване на броя на вид бели кръвни клетки (еозинофили)
- възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка
- диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза
- заболяване, при което мускулите отслабват и се уморяват лесно; възпаление на мозъка, което може да се проявява като обърканост, треска, проблеми с паметта или гърчове (енцефалит)
- възпаление на очите; болка в окото; дразнене; сърбеж или зачервяване; неприятна чувствителност към светлина; виждане на петна
- възпаление на сърдечния мускул, което може да включва задух, неравномерен сърдечен ритъм, усещане за умора или болка в гърдите; натрупване на течност около сърцето
- възпаление на кръвоносните съдове
- язва, която се развива по лигавицата на стомаха или горната част на тънките черва
- суха кожа със сърбеж; задебелени, понякога люспести, кожни образувания; обезцветени петна по кожата; малки пъпки по кожата, бучки или рани; промени в цвета на косата
- възпаление на обвивката на сухожилията

#### **Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- намалена функция на паразитовидните жлези, което може да се прояви като мускулни крампи или спазми, умора и слабост
- подуване на зрителния нерв, което може да доведе до загуба на зрението в едното или двете очи, болка при движение на очите и/или загуба на цветното виждане (възпаление на зрителния нерв)
- пробив на стената на тънките черва
- сърбеж, мехури, белене или рани по кожата, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област (токсична епидермална некролиза или синдром на Стивънс-Джонсън)
- заболяване, при което имунната система атакува някои жлези в организма, като например слъзните и слюнчените жлези (синдром на Съогрен)
- възпаление на пикочния мехур, което може да включва често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате KEYTRUDA**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C –8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.



От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след разреждане. Разределеният разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва веднага, доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на KEYTRUDA за 96 часа при температура от 2 °C до 8 °C. Това 96-часово задържане може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (при температура 25 °C или по-ниска). При съхранение в хладилник, флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба.

Не съхранявайте останал неизползван инфузионен разтвор за повторна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа KEYTRUDA**

Активното вещество е пембролизумаб.

Един флакон с 4 ml съдържа 100 mg пембролизумаб.  
Всеки ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.

Другите съставки са L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда KEYTRUDA и какво съдържа опаковката**

KEYTRUDA е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор, pH 5,2 – 5,8. Предлага се в картонени кутии, съдържащи един стъклен флакон.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpc\_belux@msd.com

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@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@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Приготвяне и приложение на инфузията

- Не разклащайте флакона.
- Оставете флакона да се temperира до стайна температура (равна на или по-ниска от 25 °C)
- Преди разреждане, флаконът с течност може да се извади от хладилника (температура равна на или по-ниска от 25 °C) за срок до 24 часа
- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение. Концентратът е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор. Ако се наблюдават видими частици, изхвърлете флакона.
- Изтеглете необходимия обем до 4 ml (100 mg) от концентрата и прехвърлете в интравенозен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 50 mg/ml (5%), за да подготвите разреден разтвор с крайна концентрация от 1 до 10 mg/ml. Всеки флакон съдържа излишък от 0,25 ml (общо съдържание на флакон 4,25 ml), за да се осигури необходимият обем от 4 ml концентрат. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане.
- От микробиологична гледна точка продуктът трябва незабавно да се използва след разреждане. Разреденият разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва незабавно, доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на KEYTRUDA за 96 часа при температура от 2 °C до 8 °C. Това 96-часово задържане може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (равна на или по-ниска от 25 °C). При съхранение в хладилник, флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба. Полупрозрачни до бели протеинови частици може да се наблюдават в разредения разтвор. Приложете инфузионния разтвор по интравенозен път в продължение на 30 минути, като използвате стерилен, апирогенен вграден или допълнителен филтър с ниско протеинно свързване 0,2 до 5 µm.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
- KEYTRUDA е само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползваната част, оставаща във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.