

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pembrolizumab.

Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt anti-*programmed cell death-1* (PD-1)-antistof (IgG4/kappa-isotype med en stabiliserende forandring af sekvensen i Fc-regionen), som er fremstillet ved rekombinant dna-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mg polysorbat 80 pr. ml koncentrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende, farveløs til lysegul opløsning med pH 5,2 - 5,8.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Melanom

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med avanceret (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med stadie IIB-, IIC- eller III-melanom, som har fået foretaget komplet resektion (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

KEYTRUDA, i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med resektabel ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv (se pkt. 5.1 for udvælgelseskriterier).

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1 for udvælgelseskriterier).

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med *tumour proportion score* (TPS) $\geq 50\%$ uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.

KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.

KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 1\%$. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med KEYTRUDA.

Malignt pleuralt mesotheliom (MPM)

KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med ikke-resektabelt ikke-epiteloidt malignt pleuralt mesotheliom.

Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller har oplevet svigt efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.

Urotelialt karcinom

KEYTRUDA, i kombination med enfortumab vedotin, som neoadjuverende behandling og fortsat efter radikal cystektomi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med resektabel muskelinvasiv blærekræft (MIBC), som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi.

KEYTRUDA, i kombination med enfortumab vedotin, er indiceret til førstelinjebehandling af ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 10 (se pkt. 5.1).

Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af resektabelt lokalt avanceret planocellulært hoved-hals karcinom som neoadjuverende behandling, efterfulgt af adjuverende behandling i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin og herefter som monoterapi hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller ikke-resektabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

Renalcellekarcinom (RCC)

KEYTRUDA, i kombination med axitinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for recidiv efter nefrektomi, eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner (se pkt. 5.1 for udvælgelseskriterier).

Cancertyper med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller *mismatch repair*-defekt (dMMR)

Kolorektal cancer (CRC)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til voksne med kolorektal cancer med MSI-H eller dMMR i følgende *settings*:

- førstelinjebehandling af metastatisk kolorektal cancer;
- behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kolorektal cancer efter tidligere fluoropyrimidinbaseret kombinationsbehandling.

Ikke-kolorektal cancer

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af følgende tumorer med MSI-H eller dMMR hos voksne med:

- avanceret eller recidiverende endometrie-cancer med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver *setting*, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling;
- ikke-resektabel eller metastatisk ventrikelkræft, tyndtarmskræft eller galdevejskræft med sygdomsprogression under eller efter mindst en forudgående behandling.

Esophagus karcinom

KEYTRUDA, i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk karcinom i esophagus hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 (se pkt. 5.1).

Triple-negativ brystkræft (TNBC)

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som post-operativ adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med lokalt avanceret eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).

Endometrie-cancer (EC)

KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af primær avanceret eller recidiverende endometrie-cancer hos voksne, som er egnet til systemisk behandling.

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af avanceret eller recidiverende endometrie-cancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver *setting*, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling.

Cervixcancer

KEYTRUDA, i kombination med kemostrålebehandling (udvendig strålebehandling efterfulgt af brachyterapi), er indiceret til behandling af FIGO 2014 stadie III - IVA lokal avanceret cervixcancer hos voksne, som ikke har modtaget forudgående definitiv behandling.

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

Adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang (GEJ)

KEYTRUDA, i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA, i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (se pkt. 5.1).

Galdevejskræft (Biliary Tract Carcinoma (BTC))

KEYTRUDA, i kombination med gemcitabin og cisplatin, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk galdevejskræft hos voksne.

Ovariecancer

KEYTRUDA, i kombination med paclitaxel, med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af platinresistent epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 og som forudgående har fået et eller to systemiske behandlingsregimer.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og superviseres af læger med erfaring i behandling af cancer.

Patienter, der får subkutan pembrolizumab, kan skifte til intravenøs pembrolizumab ved deres næste planlagte dosis. Patienter, der får intravenøs pembrolizumab, kan skifte til subkutan pembrolizumab ved deres næste planlagte dosis.

PD-L1-test

Hvis specificeret i indikationen, skal udvælgelsen af patienter til behandling med KEYTRUDA baseret på PD-L1-tumorekspression bekræftes af en valideret test (se pkt. 4.1, 4.4, 4.8 og 5.1).

MSI/MMR-test

Hvis specificeret i indikationen, skal udvælgelsen af patienter til behandling med KEYTRUDA baseret på MSI-H/dMMR-tumorstatus bekræftes af en valideret test (se pkt. 4.1 og 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis af KEYTRUDA hos voksne er enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge, administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter.

Den anbefalede dosis af KEYTRUDA som monoterapi hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover med cHL eller hos patienter i alderen 12 år og derover med melanom er 2 mg/kg kropsvægt (*bw*) (op til maksimalt 200 mg) hver 3. uge, administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter.

Se produktresuméet for de samtidigt administrerede lægemidler ved anvendelse i kombinationsbehandling.

Patienterne skal behandles med KEYTRUDA indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (og op til den maksimale behandlingsvarighed, hvis det er specificeret for en indikation). Atypisk respons (pseudoprogression) har været observeret (initial forbigående stigning i tumorstørrelse eller små nye læsioner inden for de første få måneder efterfulgt af tumorregression). Det anbefales at fortsætte behandlingen hos klinisk stabile patienter med initiale tegn på sygdomsprogression, indtil sygdomsprogression er bekræftet.

Ved adjuverende behandling af melanom, NSCLC eller RCC skal KEYTRUDA administreres indtil sygdomsrecidiv, uacceptabel toksicitet eller i en periode på op til 1 år.

Ved neoadjuverende og adjuverende behandling af resektabel NSCLC skal patienterne behandles med neoadjuverende KEYTRUDA i kombination med kemoterapi i 4 doser på 200 mg hver 3. uge eller 2 doser på 400 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet, efterfulgt af adjuverende behandling med KEYTRUDA monoterapi i 13 doser på 200 mg hver 3. uge eller 7 doser på 400 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som oplever sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet relateret til KEYTRUDA som neoadjuverende behandling i kombination med kemoterapi, må ikke få KEYTRUDA monoterapi som adjuverende behandling.

Ved neoadjuverende og adjuverende behandling af cisplatin-uegnet MIBC skal patienterne behandles med neoadjuverende KEYTRUDA i kombination med enfortumab vedotin i 3 doser på 200 mg hver 3. uge eller indtil sygdomsprogression, der udelukker radikal cystektomi eller uacceptabel toksicitet, efterfulgt af adjuverende behandling med KEYTRUDA i kombination med enfortumab vedotin i 14 doser på 200 mg hver 3. uge eller 7 doser på 400 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet.

Ved neoadjuverende og adjuverende behandling af resektabelt lokalt avanceret HNSCC skal patienterne behandles med neoadjuverende KEYTRUDA som monoterapi i 2 doser på 200 mg hver 3. uge eller 1 dosis på 400 mg eller indtil sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet, efterfulgt af adjuverende behandling med KEYTRUDA i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin i 3 doser på 200 mg hver 3. uge eller 2 doser på 400 mg hver 6. uge efterfulgt af KEYTRUDA som monoterapi i 12 doser på 200 mg hver 3. uge eller 6 doser på 400 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som oplever sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet relateret til KEYTRUDA monoterapi som neoadjuverende behandling, må ikke få KEYTRUDA i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin som adjuverende behandling.

Ved neoadjuverende og adjuverende behandling af TNBC skal patienterne behandles med neoadjuverende KEYTRUDA i kombination med kemoterapi i 8 doser på 200 mg hver 3. uge eller 4 doser på 400 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet, efterfulgt af adjuverende behandling med KEYTRUDA monoterapi i 9 doser på 200 mg hver 3. uge eller 5 doser på 400 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som oplever sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet relateret til KEYTRUDA som neoadjuverende behandling i kombination med kemoterapi, må ikke få KEYTRUDA monoterapi som adjuverende behandling.

Ved lokal avanceret cervixcancer skal patienterne behandles med KEYTRUDA samtidig med kemostrålebehandling, efterfulgt af KEYTRUDA som monoterapi. KEYTRUDA kan administreres som enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i op til 24 måneder.

Pausering eller seponering af behandling (se også pkt. 4.4)

Dosisreduktion af KEYTRUDA anbefales ikke. Behandlingen med KEYTRUDA skal pauseres eller seponeres for at håndtere bivirkninger som beskrevet i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede ændringer i KEYTRUDA-behandling

Immunmedierede bivirkninger	Sværhedsgrad	Ændring af behandling
Pneumonitis	Grad 2	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4 eller tilbagevendende grad 2	Seponer behandlingen permanent
Colitis	Grad 2 eller 3	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad 4 eller tilbagevendende grad 3	Seponer behandlingen permanent
Nefritis	Grad 2 med kreatinin > 1,5 til ≤ 3 gange øvre normale grænseværdi (ULN)	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med kreatinin > 3 gange ULN	Seponer behandlingen permanent
Endokrinopatier	Grad 2 binyrebarkinsufficiens og hypofysitis	Pauser behandlingen indtil bivirkningen er kontrolleret med hormonsubstitutionsbehandling
	Grad 3 eller 4 binyrebarkinsufficiens eller symptomatisk hypofysitis	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Type 1-diabetes associeret med hyperglykæmi grad ≥ 3 (glucose > 250 mg/dl eller > 13,9 mmol/l) eller associeret med ketoacidose	Det kan overvejes at fortsætte behandlingen med pembrolizumab efter langsom udtrapning af eventuel nødvendig kortikosteroidbehandling hos patienter med endokrinopatier grad 3 eller grad 4, som bedres til grad 2 eller lavere med hormonsubstitutionsbehandling, hvis det er indiceret. Ellers skal behandlingen seponeres.
	Hypertyroidisme grad ≥ 3	
	Hypotyroidisme	Hypotyroidisme kan behandles med substitution uden afbrydelse af behandlingen.

Immunmedierede bivirkninger	Sværhedsgrad	Ændring af behandling
Hepatitis BEMÆRK: se doseringsvejledningen i hht. denne tabel for RCC-patienter i behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib og med forhøjede leverenzymmer.	Grad 2 med aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) > 3-5 gange ULN eller total-bilirubin > 1,5-3 gange ULN	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med ASAT eller ALAT > 5 gange ULN eller total-bilirubin > 3 gange ULN	Seponer behandlingen permanent
	Levermetastaser med grad 2 forhøjelse af ASAT eller ALAT, hepatitis med ASAT- eller ALAT-stigning på ≥ 50% i forhold til <i>baseline</i> , og som varer ≥ 1 uge	Seponer behandlingen permanent
Hudreaktioner	Grad 3 eller mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad 4 eller bekræftet SJS eller TEN	Seponer behandlingen permanent
Andre immunmedierede bivirkninger	Baseret på sværhedsgrad og type af bivirkning (grad 2 eller grad 3)	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4 myokarditis Grad 3 eller 4 encephalitis Grad 3 eller 4 Guillain-Barrés syndrom	Seponer behandlingen permanent
	Grad 4 eller tilbagevendende grad 3	Seponer behandlingen permanent
Myokarditis-myositis-myasthenia gravis overlap-syndrom [†]	Grad 2	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4	Seponer behandlingen permanent
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 3 eller 4	Seponer behandlingen permanent

Bemærk: Toksicitetsgrader er angivet i overensstemmelse med *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v.4).

* Hvis behandlingsrelateret toksicitet ikke bedres til grad 0-1 inden for 12 uger efter den sidste dosis KEYTRUDA, eller hvis kortikosteroiddoseringen ikke kan reduceres til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag inden for 12 uger, skal KEYTRUDA seponeres permanent.

† Viser sig som et overlap af enten to eller alle tre tilstande. Den mest alvorlige CTCAE-grad af de enkelte bivirkninger skal tages i betragtning ved vurdering af den anbefalede ændring i behandling for KEYTRUDA.

Sikkerheden ved re-initiering af behandling med pembrolizumab hos patienter, der tidligere har oplevet immunmedieret myokarditis, er ikke kendt.

KEYTRUDA, som monoterapi eller som kombinationsbehandling, skal seponeres permanent ved grad 4 eller tilbagevendende grad 3 immunmedierede bivirkninger, medmindre det er specificeret anderledes i tabel 1.

Ved grad 4 hæmatologisk toksicitet, kun hos patienter med cHL, skal KEYTRUDA pauseres indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1.

KEYTRUDA i kombination med axitinib ved RCC

Se produktresuméet for axitinib for oplysninger vedrørende dosering af axitinib for RCC-patienter, der behandles med KEYTRUDA i kombination med axitinib. Når axitinib anvendes i kombination med pembrolizumab kan øgning af axitinib-dosis til over initialdosis på 5 mg overvejes i intervaller på seks uger eller længere (se pkt. 5.1).

Ved forhøjede leverenzzymer hos RCC-patienter, der behandles med KEYTRUDA i kombination med axitinib:

- Hvis ALAT eller ASAT er ≥ 3 gange ULN, men < 10 gange ULN uden samtidig total-bilirubin-værdi ≥ 2 gange ULN, skal både KEYTRUDA og axitinib pauseres, indtil disse bivirkninger bedres til grad 0-1. Behandling med kortikosteroider kan overvejes. Genoptagelse af behandling (*rechallenge*) med et enkelt lægemiddel eller sekventiel genoptagelse af behandlingen (*sequential rechallenge*) med begge lægemidler efter bedring kan overvejes. Hvis behandlingen med axitinib genoptages, kan dosisreduktion i henhold til produktresuméet for axitinib overvejes.
- Hvis ALAT eller ASAT er ≥ 10 gange ULN eller > 3 gange ULN med samtidig total-bilirubin-værdi ≥ 2 gange ULN, skal både KEYTRUDA og axitinib seponeres permanent, og behandling med kortikosteroider kan overvejes.

KEYTRUDA i kombination med lenvatinib

Når KEYTRUDA anvendes i kombination med lenvatinib, skal behandlingen med et eller begge lægemidler afbrydes efter behov. Behandlingen med lenvatinib skal pauseres, dosis reduceres eller seponeres i overensstemmelse med anvisningerne i produktresuméet for lenvatinib vedrørende kombination med pembrolizumab. Dosisreduktion anbefales ikke for KEYTRUDA.

Patienter, som bliver behandlet med KEYTRUDA, skal have udleveret et patientkort og informeres om risiciene ved KEYTRUDA (se også indlægssedlen).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. KEYTRUDA er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. KEYTRUDA er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

KEYTRUDAs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt, undtagen hos pædiatriske patienter med melanom eller cHL. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administration

Det er vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at den korrekte formulering (intravenøs eller subkutan) klargøres og administreres til patienten som ordineret for at reducere risikoen for medicineringsfejl.

KEYTRUDA koncentrat til infusionsvæske, opløsning er kun til intravenøs anvendelse.

KEYTRUDA koncentrat til infusionsvæske, opløsning er ikke beregnet til subkutan administration.

KEYTRUDA koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal administreres som en infusion over 30 minutter. Den intravenøse formulering af KEYTRUDA må ikke administreres som intravenøs push- eller bolus-injektion.

KEYTRUDA koncentrat til infusionsvæske, opløsning må ikke erstatte eller erstattes med subkutan pembrolizumab, da de har forskellige anbefalede doseringer og administrationsveje.

Når KEYTRUDA administreres som del af en kombinationsbehandling med intravenøs kemoterapi, skal KEYTRUDA administreres først.

Når KEYTRUDA administreres som del af en kombinationsbehandling med enfortumab vedotin, skal KEYTRUDA administreres efter enfortumab vedotin, når det gives på samme dag.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Vurdering af PD-L1-status

Ved vurdering af PD-L1-status af tumoren er det vigtigt, at der vælges en valideret og robust metode for at minimere forekomsten af falsk negative eller falsk positive resultater.

Immunmedierede bivirkninger

Immunmedierede bivirkninger, inklusive svære og dødelige tilfælde, er forekommet hos patienter, der fik pembrolizumab. De fleste immunmedierede bivirkninger, der forekom under behandlingen med pembrolizumab, var reversible og blev håndteret ved hjælp af afbrydelse af behandlingen med pembrolizumab, behandling med kortikosteroider og/eller understøttende pleje. Immunmedierede bivirkninger er også observeret efter den sidste dosis af pembrolizumab. Immunmedierede bivirkninger, der påvirker mere end et organsystem i kroppen, kan forekomme på samme tid.

Ved mistanke om immunmedierede bivirkninger skal det sikres, at der foretages tilstrækkelig udredning for at bekræfte ætiologi eller udelukke andre årsager. Baseret på bivirkningens sværhedsgrad skal behandlingen med pembrolizumab pauseres og kortikosteroider administreres. Ved bedring til grad ≤ 1 påbegyndes langsom udtrapning af kortikosteroider over en periode på mindst 1 måned. På basis af begrænsede data fra kliniske studier med patienter, hvis immunmedierede bivirkninger ikke kunne kontrolleres med kortikosteroider, kan det overvejes at administrere andre systemiske immunsuppressiva.

Behandlingen med pembrolizumab kan genoptages inden for 12 uger efter den sidste dosis af KEYTRUDA, hvis bivirkningen bedres til grad ≤ 1 , og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller en dosis ækvivalent hermed.

Pembrolizumab skal seponeres permanent ved en hvilken som helst immunmedieret bivirkning af grad 3, som recidiverer, og ved alle immunmedierede bivirkninger af toksicitetsgrad 4, bortset fra endokrinopati, som kontrolleres med hormonsubstitutionsbehandling (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos patienter med allerede eksisterende autoimmun sygdom tyder data fra observationsstudier på, at risikoen for immunmedierede bivirkninger efter behandling med en immuncheckpointhæmmer kan være forhøjet sammenlignet med risikoen hos patienter uden allerede eksisterende autoimmun sygdom. Derudover forekom der hyppigt opblussen af den underliggende autoimmune sygdom, men de fleste tilfælde var lette og kunne håndteres.

Immunmedieret pneumonitis

Pneumonitis er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis. Mistanke om pneumonitis skal bekræftes ved en billeddiagnostisk udredning af patienterne, og andre årsager skal udelukkes. Kortikosteroider skal administreres ved bivirkninger grad ≥ 2 (initialdosis 1-2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent hermed efterfulgt af langsom udtrapning); pembrolizumab skal pauseres ved grad 2-pneumonitis og seponeres permanent ved grad 3-, grad 4- eller tilbagevendende grad 2-pneumonitis (se pkt. 4.2).

Immunmedieret colitis

Colitis er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på colitis, og andre årsager skal udelukkes. Kortikosteroider skal administreres ved bivirkninger grad ≥ 2 (initialdosis 1-2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent hermed efterfulgt af langsom udtrapning); pembrolizumab skal pauseres ved grad 2- eller grad 3-colitis og seponeres permanent ved grad 4- eller tilbagevendende grad 3-colitis (se pkt. 4.2). Den potentielle risiko for gastrointestinal perforation skal tages i betragtning.

Immunmedieret hepatitis

Hepatitis er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for ændringer i leverfunktionen (ved behandlingsstart, periodevist i løbet af behandlingen og som indiceret på basis af den kliniske vurdering) og for symptomer på hepatitis, og andre årsager skal udelukkes. Kortikosteroider skal administreres (initialdosis 0,5-1 mg/kg/dag [ved bivirkninger af grad 2] eller 1-2 mg/kg/dag [ved bivirkninger grad ≥ 3] prednison eller ækvivalent hermed efterfulgt af langsom udtrapning), og på basis af sværhedsgraden af leverenzymstigningen skal behandlingen med pembrolizumab pauseres eller seponeres (se pkt. 4.2).

Immunmedieret nefritis

Nefritis er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for ændringer i nyrefunktionen, og andre årsager til nedsat nyrefunktion skal udelukkes. Kortikosteroider skal administreres ved bivirkninger grad ≥ 2 (initialdosis 1-2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent hermed efterfulgt af langsom udtrapning), og på basis af sværhedsgraden af kreatininstigningen skal behandlingen med pembrolizumab pauseres ved grad 2-nefritis og seponeres permanent ved grad 3- eller 4-nefritis (se pkt. 4.2).

Immunmedierede endokrinopater

Svære endokrinopater, herunder binyrebarkinsufficiens, hypofysitis, type 1-diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, hypothyroidisme og hypertyroidisme har været observeret i forbindelse med pembrolizumab-behandling.

Langtidsbehandling med hormonsubstitution kan være nødvendig ved immunmedierede endokrinopater.

Binyrebarkinsufficiens (primær og sekundær) er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab. Hypofysitis er også rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens og hypofysitis (inklusive hypofyseinsufficiens (hypopituitarisme), og andre årsager skal udelukkes. Kortikosteroider skal administreres for at behandle binyrebarkinsufficiens og anden hormonsubstitutionsbehandling som klinisk indiceret. Behandlingen med pembrolizumab skal pauseres ved grad 2-binyrebarkinsufficiens eller hypofysitis, indtil bivirkningen er kontrolleret med hormonsubstitutionsbehandling. Pembrolizumab skal pauseres eller seponeres ved grad 3- eller 4-binyrebarkinsufficiens eller symptomatisk hypofysitis. Det kan overvejes at fortsætte behandlingen med pembrolizumab efter langsom udtrapning af kortikosteroider, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.2). Hypofysefunktion og hormonniveauer skal monitoreres for at sikre passende hormonsubstitutionsbehandling.

Type 1-diabetes mellitus, herunder diabetisk ketoacidose, er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for hyperglykæmi eller andre tegn og symptomer på diabetes. Insulin skal administreres ved type 1-diabetes, og behandlingen med pembrolizumab skal pauseres i tilfælde af type 1-diabetes associeret med grad > 3 -hyperglykæmi eller ketoacidose, indtil der er opnået metabolisk kontrol (se pkt. 4.2).

Thyreoidesygdomme, herunder hypothyroidisme, hyperthyroidisme og thyroiditis, er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab, og kan forekomme i hele behandlingsforløbet. Hypothyroidisme er rapporteret oftere hos patienter med HNSCC, som tidligere havde fået strålebehandling. Patienterne skal derfor monitoreres for ændringer i thyreoideafunktionen (ved behandlingsstart, periodevist i løbet af behandlingen og som indiceret på basis af den kliniske vurdering) samt for kliniske tegn og symptomer på thyreoideasygdomme. Hypothyroidisme kan substitutionsbehandles uden afbrydelse af behandlingen og uden kortikosteroider. Hyperthyroidisme kan behandles symptomatisk. Pembrolizumab skal pauseres ved grad ≥ 3 -hyperthyroidisme indtil bedring til grad ≤ 1 . Thyreoideafunktion og hormonniveauer skal monitoreres for at sikre passende hormonsubstitutionsbehandling.

Hos patienter med grad 3- eller grad 4-endokrinopater, som bedres til grad 2 eller derunder, og som er kontrolleret med hormonsubstitutionsbehandling, hvis det er indiceret, kan det overvejes at fortsætte behandlingen med pembrolizumab efter langsom udtrapning af kortikosteroider, hvis det er nødvendigt. Ellers skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunmedierede hudreaktioner

Alvorlige immunmedierede hudreaktioner er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres ved mistanke om alvorlige hudreaktioner, og andre årsager skal udelukkes. På basis af bivirkningens sværhedsgrad skal pembrolizumab pauseres ved grad 3-hudreaktioner indtil bedring til grad ≤ 1 eller seponeres permanent ved grad 4-hudreaktioner, og kortikosteroider skal administreres (se pkt. 4.2).

Tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Ved mistanke om SJS eller TEN, skal behandling med pembrolizumab pauseres, og patienten henvises til en specialafdeling til vurdering og behandling. Hvis mistanken om SJS eller TEN bekræftes, skal pembrolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Der skal udvises forsigtighed, hvis pembrolizumab-behandling overvejes hos en patient, der har oplevet en alvorlig eller livstruende hudreaktion under tidligere behandling med andre immunstimulerende cancerlægemidler.

Andre immunmedierede bivirkninger

Følgende yderligere klinisk signifikante, immunmedierede bivirkninger er rapporteret i kliniske studier eller efter markedsføring: uveitis, arthritis, myositis, myokarditis, pankreatitis, Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom, hæmolytisk anæmi, sarkoidose, encephalitis, myelitis, vaskulitis, skleroserende kolangitis, gastritis, ikke-infektøs cystitis, hypoparathyroidisme, perikarditis og myokarditis-myositis-myasthenia gravis overlap-syndrom (se pkt. 4.2 og 4.8).

Behandlingen med pembrolizumab skal pauseres ved grad 2- eller grad 3-bivirkninger og kortikosteroider administreres på basis af bivirkningens sværhedsgrad og type.

Behandlingen med pembrolizumab kan genoptages inden for 12 uger efter den sidste dosis af KEYTRUDA, hvis bivirkningen bedres til grad ≤ 1 , og kortikosteroiddosis er blevet reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent hermed.

Behandlingen med pembrolizumab skal seponeres permanent ved en hvilken som helst immunmedieret bivirkning af grad 3, som recidiverer, og ved alle immunmedierede bivirkninger af grad 4.

Pembrolizumab skal seponeres permanent ved grad 3- eller 4-myokarditis, encephalitis eller Guillain-Barrés syndrom (se pkt. 4.2 og 4.8).

Transplantationsrelaterede bivirkninger

Afstødning af transplanterede solide organer

Der er efter markedsføringen rapporteret om afstødning af transplanterede solide organer hos patienter, der er behandlet med PD-1-hæmmere. Behandling med pembrolizumab kan øge risikoen for afstødning

hos modtagere af transplanterede solide organer. Fordelene ved behandling med pembrolizumab skal afvejes mod risikoen for mulig organafstødning hos disse patienter.

Komplikationer ved allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)

Allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab

Tilfælde af *graft versus host*-sygdom (GVHD) og hepatisk veno-okklusiv sygdom (VOD) har været observeret hos patienter med cHL, der gennemgår allogen HSCT efter tidligere eksponering for pembrolizumab. Indtil yderligere data bliver tilgængelige, skal de potentielle fordele ved HSCT og den potentielt øgede risiko for transplantationsrelaterede komplikationer vurderes nøje for hver enkelt patient (se pkt. 4.8).

Allogen HSCT før behandling med pembrolizumab

Hos patienter, der tidligere har gennemgået allogen HSCT, er der rapporteret akut GVHD, inklusive GVHD med dødelig udgang, efter behandling med pembrolizumab. Patienter, der udviklede GVHD efter deres transplantation, kan have øget risiko for GVHD efter behandling med pembrolizumab. Fordelene ved behandling med pembrolizumab skal afvejes mod risikoen for mulig GVHD hos patienter, der tidligere har gennemgået allogen HSCT.

Infusionsrelaterede reaktioner

Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, herunder overfølsomhed og anafylaksi, er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Ved grad 3- eller 4-infusionsrelaterede reaktioner skal infusionen stoppes og pembrolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2). Patienter med grad 1- eller 2-infusionsrelaterede reaktioner kan fortsætte med at få pembrolizumab under tæt monitorering. Præmedicinering med antipyretikum og antihistamin kan overvejes.

Brug af pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi skal anvendes med forsigtighed hos patienter ≥ 75 år efter nøje vurdering af det potentielle benefit/risk-forhold på individuelt grundlag (se pkt. 5.1).

Sygdomsspecifikke forholdsregler

Brug af pembrolizumab hos patienter med urotelialt karcinom, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi

Lægen bør overveje pembrolizumabs forsinkede indsættelse af virkning, før behandling initieres hos patienter med dårligere prognoser og/eller aggressiv sygdom. Ved urotelialt karcinom sås et højere antal dødsfald indenfor 2 måneder med pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi (se pkt. 5.1). Faktorer associeret med tidlig død var hurtig progressiv sygdom efter tidligere platinbehandling og levermetastaser.

Brug af pembrolizumab ved urotelialt karcinom til patienter, som er uegnede til behandling med cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10

Prognostiske sygdomskaraktistika ved *baseline* hos studiepopulationen i KEYNOTE-052 inkluderede en procentdel patienter, der var egnet til carboplatinbaseret kombinationsbehandling, hvor fordelene blev vurderet i et komparativt studie (KEYNOTE-361). I KEYNOTE-361 blev der observeret et højere antal dødsfald inden for 6 måneder efter initiering af behandling efterfulgt af en fordel med hensyn til langtidsoverlevelse med pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kemoterapi (se pkt. 5.1). Der kunne ikke identificeres en specifik faktor (specifikke faktorer) associeret med tidlig død. Lægen bør overveje pembrolizumabs forsinkede indsættelse af virkning, før behandling initieres hos patienter med urotelialt karcinom, som anses for egnede til kombinationsbehandling med carboplatinbaseret kemoterapi. KEYNOTE-052 inkluderede også patienter, som var egnede til mono-kemoterapi, hvor der ikke foreligger randomiserede data. Derudover findes der ingen data vedrørende sikkerhed og virkning hos svagere patienter (f.eks. ECOG-performance-status 3), der ikke anses for egnede til behandling med kemoterapi. I mangel af disse data bør pembrolizumab anvendes med forsigtighed hos denne population efter nøje overvejelse af det potentielle benefit/risk-forhold på individuel basis.

Brug af pembrolizumab til førstelinjehandling af patienter med NSCLC

Generelt forekommer bivirkninger hyppigere ved kombinationsbehandling med pembrolizumab end ved pembrolizumab som monoterapi eller kemoterapi alene, hvilket afspejler bidrag fra hver af de individuelle behandlinger (se pkt. 4.2 og 4.8). Der foreligger ikke en direkte sammenligning af pembrolizumab ved anvendelse i kombination med kemoterapi i forhold til pembrolizumab som monoterapi.

Lægen bør overveje benefit/risk-forholdet for de tilgængelige behandlingsmuligheder (pembrolizumab som monoterapi eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi), før behandling initieres hos tidligere ubehandlede patienter med NSCLC, hvis tumorer udtrykker PD-L1.

I KEYNOTE-042 blev der observeret et højere antal dødsfald inden for 4 måneder efter initiering af behandling efterfulgt af en fordel med hensyn til langtidsoverlevelse med pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kemoterapi (se pkt. 5.1).

Brug af pembrolizumab til førstelinjehandling af patienter med HNSCC

Generelt forekommer bivirkninger hyppigere ved kombinationsbehandling med pembrolizumab end ved pembrolizumab som monoterapi eller kemoterapi alene, hvilket afspejler bidrag fra hver af de individuelle behandlinger (se pkt. 4.8).

Lægen bør overveje benefit/risk-forholdet for de tilgængelige behandlingsmuligheder (pembrolizumab som monoterapi eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi), før behandling initieres hos patienter med HNSCC, hvis tumorer udtrykker PD-L1 (se pkt. 5.1).

Brug af pembrolizumab til behandling af patienter med avanceret eller recidiverende endometrie-cancer med MSI-H eller dMMR

Der foreligger ikke en direkte sammenligning af pembrolizumab ved anvendelse i kombination med lenvatinib *versus* pembrolizumab monoterapi. Lægen bør overveje benefit/risk-forholdet for de tilgængelige behandlingsmuligheder (pembrolizumab som monoterapi eller pembrolizumab i kombination med lenvatinib), før behandling initieres hos patienter med avanceret eller recidiverende endometrie-cancer med MSI-H eller dMMR.

Brug af pembrolizumab til adjuverende behandling af melanom-patienter

En tendens til øget hyppighed af svære og alvorlige bivirkninger hos patienter ≥ 75 år blev observeret. Der er begrænsede data vedrørende sikkerhed fra patienter ≥ 75 år, som har fået adjuverende behandling for melanom.

Brug af pembrolizumab i kombination med axitinib til førstelinjehandling af RCC-patienter

Ved administration af pembrolizumab i kombination med axitinib er der hos patienter med avanceret RCC blevet rapporteret en højere forekomst end forventet af grad 3 og 4 forhøjelser af ALAT og ASAT (se pkt. 4.8). Leverenzymen skal monitoreres før initiering af behandlingen og med jævne mellemrum under behandlingen. Det kan overvejes at udføre hyppigere monitorering af leverenzymen i forhold til, når lægemidlerne anvendes som monoterapi. Retningslinjerne for medicinsk behandling for begge lægemidler skal følges (se pkt. 4.2 og produktresuméet for axitinib).

Brug af pembrolizumab til førstelinjehandling af CRC-patienter med MSI-H/dMMR

I KEYNOTE-177 var *hazard ratio* for OS-hændelser (samlet overlevelse) højere for pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi i løbet af de første 4 måneders behandling, efterfulgt af en fordel med hensyn til langtidsoverlevelse med pembrolizumab (se pkt. 5.1).

Brug af pembrolizumab til førstelinjehandling af BTC-patienter

Kolangitis og galdevejsinfektioner er ikke ualmindelige hos patienter med BTC. Hændelser på kolangitis blev rapporteret i KEYNOTE-966 i begge behandlingsgrupper (11,2% [n=59] af deltagerne i armen med pembrolizumab plus kemoterapi og 10,3% [n=55] af deltagerne i armen med placebo plus kemoterapi). Patienter med biliære stents og drænage (n=74) havde øget risiko for kolangitis og galdevejsinfektioner i KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] af deltagerne i armen med pembrolizumab plus kemoterapi *versus* 29,3% [n=12] af deltagerne i armen med placebo plus kemoterapi). Patienter med BTC (især patienter

med biliære stents) skal monitoreres tæt for udvikling af kolangitis eller galdevejsinfektioner før initiering af behandling og regelmæssigt derefter.

Patienter, der blev ekskluderet fra kliniske studier

Patienter med følgende tilstande blev ekskluderet fra kliniske studier: patienter med aktive metastaser i centralnervesystemet; patienter med ECOG-performance-status ≥ 2 (med undtagelse af urotelialt karcinom og RCC); patienter med hiv-infektion, hepatitis B- eller hepatitis C-infektion (med undtagelse af BTC); patienter med aktiv systemisk autoimmun sygdom; patienter med interstitiel lungesygdom; patienter med pneumonitis i anamnesen, der krævede behandling med systemiske kortikosteroider; patienter, der tidligere har haft svær overfølsomhed over for andre monoklonale antistoffer; patienter i immunsuppressiv behandling samt patienter, der tidligere har haft alvorlige immunmedierede bivirkninger ved behandling med ipilimumab, defineret som toksicitet af grad 4 eller af grad 3, hvor kortikosteroider (> 10 mg/dag af prednison eller ækvivalent hermed) i mere end 12 uger var nødvendig. Patienter med aktive infektioner blev ekskluderet fra kliniske studier, og det var en forudsætning, at infektionen blev behandlet, inden de kunne få pembrolizumab. Patienter, hvor aktive infektioner indtrådte under behandlingen med pembrolizumab, blev behandlet med passende medicinsk behandling. Patienter med klinisk signifikant nedsat nyrefunktion (kreatinin $> 1,5 \times$ ULN) eller leverfunktion (bilirubin $> 1,5 \times$ ULN, ALAT, ASAT $> 2,5 \times$ ULN med fravær af levermetastaser) ved *baseline* blev ekskluderet fra kliniske studier. Derfor foreligger der kun begrænset information om patienter med svært nedsat nyrefunktion og moderat til svært nedsat leverfunktion.

Der foreligger begrænsede data om KEYTRUDAs sikkerhed og virkning hos patienter med okulært melanom (se pkt. 5.1).

Efter nøje overvejelse af den potentielt øgede risiko kan pembrolizumab anvendes til disse patienter med passende klinisk håndtering.

Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mg polysorbat 80 pr. ml koncentrat. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Patientkort

Alle læger, som påtænker at ordinere KEYTRUDA, skal sikre sig kendskab til indholdet i informationen til lægen og behandlingsvejledningen. Lægen skal drøfte risiciene ved KEYTRUDA-behandlingen med patienten. Patienten skal have udleveret patientkortet ved hver ordination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineres fra kredsløbet via nedbrydning (katabolisme) forventes ingen metaboliske lægemiddelinteraktioner.

Systemiske kortikosteroider og immunsuppressiva bør undgås før initiering af behandling med pembrolizumab på grund af deres potentielle interferens med pembrolizumabs farmakodynamiske aktivitet og virkning. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan dog anvendes til at behandle immunmedierede bivirkninger efter initiering af pembrolizumab (se pkt. 4.4). Kortikosteroider kan også anvendes som præmedicinering, når pembrolizumab anvendes i kombination med kemoterapi, som profylaktisk antiemetisk behandling og/eller til at mildne kemoterapi-relaterede bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med pembrolizumab og i mindst 4 måneder efter den sidste pembrolizumab-dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af pembrolizumab til gravide kvinder. Der har ikke været udført reproduktionsstudier med pembrolizumab hos dyr. I dyremodeller med drægtige mus er det blevet påvist, at blokering af PD-L1-signalet kan påvirke tolerancen for fostret og medføre et stigende antal fostertab (se pkt. 5.3). Med udgangspunkt i pembrolizumabs virkningsmekanisme viser disse resultater en potentiel risiko for, at administration af pembrolizumab under graviditet kan medføre fosterskader, herunder en øget forekomst af abort eller dødfødsel. Det er vist, at humant immunglobulin G4 (IgG4) kan passere placentabarrieren, og da pembrolizumab er et IgG4, kan pembrolizumab derfor potentielt overføres fra moderen til fosteret. Pembrolizumab bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med pembrolizumab.

Amning

Det er ukendt, om pembrolizumab udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes, da det er kendt, at antistoffer kan udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med pembrolizumab skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele ved pembrolizumab-behandlingen for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om pembrolizumabs mulige indvirkning på fertilitet. Toksicitetsstudier af 1 måned og 6 måneders varighed med gentagne doser viste ingen væsentlig indvirkning på forplantningsorganerne hos han- og hunaber (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pembrolizumab påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed og træthed er rapporteret hos nogle patienter efter administration af pembrolizumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Pembrolizumab er sædvanligvis associeret med immunmedierede bivirkninger. De fleste af disse, herunder alvorlige bivirkninger, gik over efter initiering af passende medicinsk behandling eller pausering af behandlingen af pembrolizumab (se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor). Hyppighederne, som er inkluderet nedenfor og i tabel 2, er baseret på alle rapporterede bivirkninger, uafhængigt af investigators vurdering af kausalitet.

Pembrolizumab som monoterapi (se pkt. 4.2)

Pembrolizumabs sikkerhed som monoterapi er blevet vurderet hos 7.631 patienter på tværs af tumortyper og ved 4 doser (2 mg/kg *bw* hver 3. uge, 200 mg hver 3. uge eller 10 mg/kg *bw* hver 2. eller 3. uge) i kliniske studier. I denne patientpopulation var den mediane observationstid 8,5 måneder (interval: 1 dag til 39 måneder), og de hyppigste bivirkninger med pembrolizumab var: træthed (31%), diarré (22%) og kvalme (20%). Størstedelen af de rapporterede bivirkninger ved monoterapi var af sværhedsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkninger var immunmedierede bivirkninger og alvorlige infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4). Forekomsten af immunmedierede bivirkninger var 37% for alle grader og 9% for grad 3-5 i forbindelse med pembrolizumab-monoterapi som adjuverende behandling og 25% for alle grader og 6% for grad 3-5 i forbindelse med behandling for metastatisk sygdom. Ingen nye immunmedierede bivirkninger blev identificeret i forbindelse med den adjuverende behandling.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, strålebehandling (radiation therapy - RT) eller kemostrålebehandling (chemoradiotherapy - CRT) (se pkt. 4.2)

Se produktresuméet for de respektive komponenter til kombinationsbehandling, inden behandlingen initieres, når pembrolizumab administreres som en del af en kombinationsbehandling.

Pembrolizumabs sikkerhed i kombination med kemoterapi, RT eller CRT er blevet vurderet på tværs af tumortyper hos 7.015 patienter, der fik 200 mg, 2 mg/kg *bw* eller 10 mg/kg *bw* pembrolizumab hver 3. uge eller 400 mg pembrolizumab hver 6. uge, i kliniske studier. I denne patientpopulation var de hyppigste bivirkninger: anæmi (51%), kvalme (50%), træthed (36%), diarré (35%), obstipation (32%),

opkastning (27%) og nedsat appetit (26%). Forekomsten af bivirkninger af grad 3-5 hos patienter med NSCLC var 69% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 61% for kemoterapi alene, forekomsten hos patienter med HNSCC var 80% for kombinationsbehandling med pembrolizumab (kemoterapi eller RT med eller uden kemoterapi), og 79% for kemoterapi plus cetuximab eller RT med eller uden kemoterapi, forekomsten hos patienter med esophagus karcinom var 86% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 83% for kemoterapi alene, forekomsten hos patienter med TNBC var 80% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 77% for kemoterapi alene, forekomsten hos patienter med cervixcancer var 77% for kombinationsbehandling med pembrolizumab (kemoterapi med eller uden bevacizumab eller i kombination med CRT) og 71% for kemoterapi med eller uden bevacizumab eller CRT alene, forekomsten hos patienter med ventrikelkræft var 74% for kombinationsbehandling med pembrolizumab (kemoterapi med eller uden trastuzumab) og 68% for kemoterapi med eller uden trastuzumab, forekomsten hos patienter med galdevejskræft var 85% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 84% for kemoterapi alene, forekomsten hos patienter med EC var 59% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 46% for kemoterapi alene, forekomsten hos patienter med malignt pleuralt mesotheliom var 44% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 30% for kemoterapi alene og forekomsten hos patienter med ovariecancer var 83% for kombinationsbehandling med pembrolizumab (kemoterapi med eller uden bevacizumab) og 71% for kemoterapi med eller uden bevacizumab.

Pembrolizumab i kombination med tyrosinkinasehæmmer (TKI) (se pkt. 4.2)

Se produktresuméet for axitinib eller lenvatinib, inden behandlingen initieres, når pembrolizumab administreres i kombination med axitinib eller lenvatinib. Se produktresuméet for Kispix for yderligere oplysninger vedrørende lenvatinibs sikkerhed ved avanceret RCC og se produktresuméet for Lenvima for oplysninger vedrørende avanceret EC. Se også pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om axitinibs sikkerhed ved forhøjede leverenzzymer.

Pembrolizumabs sikkerhed i kombination med axitinib eller lenvatinib ved avanceret RCC og i kombination med lenvatinib ved avanceret EC er vurderet hos i alt 1.456 patienter med avanceret RCC eller avanceret EC, der fik 200 mg pembrolizumab hver 3. uge sammen med enten axitinib 5 mg to gange dagligt eller lenvatinib 20 mg en gang dagligt i kliniske studier, efter behov. Hos disse patientpopulationer var de hyppigste bivirkninger: diarré (58%), hypertension (54%), hypothyroidisme (46%), træthed (41%), nedsat appetit (40%), kvalme (40%), artralgi (30%), opkastning (28%), vægttab (28%), dysfoni (28%), abdominalsmerter (28%), proteinuri (27%), palmoplantar erythrodysestesisyndrom (hånd-fod-syndrom) (26%), udslæt (26%), stomatitis (25%), obstipation (25%), muskuloskeletale smerter (23%), hovedpine (23%) og hoste (21%). Forekomsten af bivirkninger af grad 3-5 hos patienter med RCC var 80% for pembrolizumab i kombination med enten axitinib eller lenvatinib og 71% for sunitinib alene. Forekomsten af bivirkninger af grad 3-5 hos patienter med EC var 89% for pembrolizumab i kombination med lenvatinib og 73% for kemoterapi alene.

Bivirkningstabel

De bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier med pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi, RT eller CRT eller andre anti-tumor lægemidler eller rapporteret i forbindelse med brug af pembrolizumab efter markedsføring, er opført i tabel 2. Disse bivirkninger er anført ud fra systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er angivet som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjældent ($< 1/10.000$) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Bivirkninger, der er kendt for at forekomme ved behandling med pembrolizumab eller komponenter til kombinationsbehandling givet alene, kan forekomme under behandlingen med disse lægemidler i kombination, selvom disse bivirkninger ikke blev rapporteret i kliniske studier med kombinationsbehandling. Se produktresuméet for de respektive komponenter til kombinationsbehandling for yderligere oplysninger vedrørende sikkerhed, når pembrolizumab administreres i kombination.

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter, som blev behandlet med pembrolizumab[†]

MedDRA-systemorganklasse og hyppigheds-kategori	Monoterapi	I kombination med kemoterapi, strålebehandling eller kemostrålebehandling	I kombination med axitinib eller lenvatinib
Infektioner og parasitære sygdomme			
Meget almindelig			urinvejsinfektion
Almindelig	pneumoni	pneumoni	pneumoni
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig	anæmi	anæmi, neutropeni, trombocytopeni	anæmi
Almindelig	trombocytopeni, neutropeni, lymfopeni	febril neutropeni, leukopeni, lymfopeni	neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni
Ikke almindelig	leukopeni, immun trombocytopeni, eosinofili	hæmolytisk anæmi*, eosinofili	eosinofili
Sjælden	hæmolytisk anæmi*, hæmofagocytisk lymfohistiocytose, ren erythrocyt aplasi	immun trombocytopeni	
Immunsystemet			
Almindelig	Infusionsrelaterede reaktioner*	Infusionsrelaterede reaktioner*	Infusionsrelaterede reaktioner*
Ikke almindelig	sarkoidose*		
Sjælden		sarkoidose	
Ikke kendt	afstødning af transplanterede solide organer		
Det endokrine system			
Meget almindelig	hypothyroidisme*	hypothyroidisme*	hypothyroidisme
Almindelig	hyperthyroidisme	binyrebarkinsufficiens*, hyperthyroidisme*, thyroiditis*	binyrebarkinsufficiens*, hyperthyroidisme, thyroiditis*
Ikke almindelig	binyrebarkinsufficiens*, hypofysitis*, thyroiditis*	hypofysitis*	hypofysitis*
Sjælden	hypoparathyroidisme	hypoparathyroidisme	hypoparathyroidisme
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	nedsat appetit	hypokaliæmi, nedsat appetit	nedsat appetit
Almindelig	hyponatriæmi, hypokaliæmi, hypokalcæmi	hyponatriæmi, hypokalcæmi	hyponatriæmi, hypokaliæmi, hypokalcæmi
Ikke almindelig	type 1-diabetes mellitus*	type 1-diabetes mellitus*	type 1-diabetes mellitus*
Psykiske forstyrrelser			
Meget almindelig		insomni	
Almindelig	insomni		insomni
Nervesystemet			
Meget almindelig	hovedpine	perifer neuropati, hovedpine	hovedpine, dysgeusi
Almindelig	svimmelhed, perifer neuropati, letargi, dysgeusi	svimmelhed, dysgeusi	svimmelhed, perifer neuropati, letargi
Ikke almindelig	myastenisk syndrom**†, epilepsi	encephalitis*, letargi	myastenisk syndrom**†, encephalitis*

MedDRA-systemorganklasse og hyppigheds-kategori	Monoterapi	I kombination med kemoterapi, strålebehandling eller kemostrålebehandling	I kombination med axitinib eller lenvatinib
Sjælden	Guillain-Barrés syndrom*, encephalitis*, myelitis*, opticus neuritis, meningitis (aseptisk)*	myastenisk syndrom*, Guillain-Barrés syndrom*, myelitis, opticus neuritis, epilepsi, meningitis (aseptisk)	opticus neuritis
Øjne			
Almindelig	øjentørhed	øjentørhed	øjentørhed
Ikke almindelig	uveitis*	uveitis*	uveitis*
Sjælden	Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom		Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom
Hjerte			
Almindelig	hjertearytmi [‡] (inklusive atrieflimren)	hjertearytmi [‡] (inklusive atrieflimren)	hjertearytmi [‡] (inklusive atrieflimren)
Ikke almindelig	myokarditis [‡] , perikarditis*, perikardieeffusion	myokarditis [‡] , perikarditis*, perikardieeffusion	myokarditis [‡] , perikardieeffusion
Vaskulære sygdomme			
Meget almindelig			hypertension
Almindelig	hypertension	hypertension	
Ikke almindelig		vaskulitis*	vaskulitis*
Sjælden	vaskulitis*		
Luftveje, thorax og mediastinum			
Meget almindelig	dyspnø, hoste	dyspnø, hoste	dyspnø, hoste
Almindelig	pneumonitis*	pneumonitis*	pneumonitis*
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	diarré, abdominalsmerter*, kvalme, opkastning, obstipation	diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter*, obstipation	diarré, abdominalsmerter*, kvalme, opkastning, obstipation
Almindelig	colitis*, mundtørhed	colitis*, gastritis*, mundtørhed	colitis*, pankreatitis*, gastritis*, mundtørhed
Ikke almindelig	pankreatitis*, gastritis*, gastrointestinal ulceration*	pankreatitis*, gastrointestinal ulceration*	gastrointestinal ulceration*
Sjælden	eksokrin pancreasinsufficiens, perforation af tyndtarmen, cøliaki	eksokrin pancreasinsufficiens, perforation af tyndtarmen, cøliaki	perforation af tyndtarmen
Ikke kendt			eksokrin pancreasinsufficiens, cøliaki
Lever og galdeveje			
Almindelig	hepatitis*	hepatitis*	hepatitis*
Sjælden	skleroserende kolangitis	skleroserende kolangitis*	
Hud og subkutane væv			
Meget almindelig	pruritus*, udslæt*	alopeci, pruritus*, udslæt*	udslæt*, pruritus*
Almindelig	alvorlige hudreaktioner*, erytem, dermatitis, tør hud, vitiligo*, eksem, alopeci, akneiform dermatitis	alvorlige hudreaktioner*, dermatitis, erytem, tør hud, akneiform dermatitis, eksem	alvorlige hudreaktioner*, dermatitis, tør hud, erytem, akneiform dermatitis, alopeci

MedDRA-systemorganklasse og hyppigheds-kategori	Monoterapi	I kombination med kemoterapi, strålebehandling eller kemostrålebehandling	I kombination med axitinib eller lenvatinib
Ikke almindelig	psoriasis, likenoid keratose*, papel, ændret hårfarve	psoriasis, likenoid keratose*, vitiligo*, papel	eksem, likenoid keratose*, psoriasis, vitiligo*, papel, ændret hårfarve
Sjælden	Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum, toksisk epidermal nekrolyse	Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum, ændret hårfarve	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Meget almindelig	muskuloskeletale smerter*, artralgi	artralgi, muskuloskeletale smerter*	artralgi, muskuloskeletale smerter*, myositis [¶] , ekstremitetssmerter
Almindelig	myositis [¶] , ekstremitetssmerter, arthritis*	myositis [¶] , ekstremitetssmerter, arthritis*	arthritis*
Ikke almindelig	tenosynovitis*	tenosynovitis*	tenosynovitis*
Sjælden	Sjögrens syndrom	Sjögrens syndrom	Sjögrens syndrom
Nyrer og urinveje			
Almindelig		akut nyreskade	nefritis*
Ikke almindelig	nefritis*	nefritis*, ikke-infektøs cystitis	
Sjælden	ikke-infektøs cystitis		ikke-infektøs cystitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	træthed, asteni, ødem*, pyreksi	træthed, asteni, pyreksi, ødem*	træthed, asteni, ødem*, pyreksi
Almindelig	influenzalignende sygdom, kuldegysninger	influenzalignende sygdom, kuldegysninger	influenzalignende sygdom, kuldegysninger
Undersøgelser			
Meget almindelig		forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase	forhøjet lipase, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet kreatinin i blodet
Almindelig	forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, hyperkalcæmi, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet	forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, hyperkalcæmi	forhøjet amylase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, hyperkalcæmi
Ikke almindelig	forhøjet amylase	forhøjet amylase	

[†]Bivirkningshyppighederne, som er angivet i tabel 2, kan muligvis ikke udelukkende henføres til pembrolizumab alene, men kan måske også indeholde bidrag fra den underliggende sygdom eller fra andre lægemidler, som anvendes i kombination.

[‡]Baseret på en standardforespørgsel inklusive bradyarytmier og takyarytmier.

[¶]Myokarditis, myositis, myasthenia gravis kan forekomme samtidigt (som myokarditis-myositis-myasthenia gravis overlap-syndrom).

*Følgende termer repræsenterer en gruppe beslægtede bivirkninger, som snarere beskriver en medicinsk tilstand end en enkelt bivirkning:

- hæmolytisk anæmi (autoimmun hæmolytisk anæmi og Coombs negativ hæmolytisk anæmi)
- infusionsreaktion (lægemiddeloverfølsomhed, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, overfølsomhed, infusionsrelateret overfølsomhedsreaktion, cytokin-frigivelsessyndrom og serumsyge)

- sarkoidose (kutan sarkoidose og pulmonal sarkoidose)
- hypothyroidisme (myksødem, immunmedieret hypothyroidisme og autoimmun hypothyroidisme)
- binyrebarkinsufficiens (Addisons sygdom, akut binyrebarkinsufficiens, sekundær binyrebarkinsufficiens og primær binyrebarkinsufficiens)
- tyroiditis (autoimmun tyroiditis, stum tyroiditis, thyreoideasygdom, akut tyroiditis og immunmedieret tyroiditis)
- hyperthyroidisme (Graves' sygdom)
- hypofysitis (hypopituitarisme og lymfocytisk hypofysitis)
- type 1-diabetes mellitus (diabetisk ketoacidose)
- myastenisk syndrom (myasthenia gravis, inklusive eksacerbation)
- encephalitis (autoimmun encephalitis og non-infektøs encephalitis)
- Guillain-Barrés syndrom (axonalt neuropati og demyeliniserende polyneuropati)
- myelitis (inklusive transversel myelitis)
- aseptisk meningitis (meningitis og non-infektøs meningitis)
- uveitis (chorioretinitis, iritis og iridocyklitis)
- myokarditis (autoimmun myokarditis og immunmedieret myokarditis)
- perikarditis (autoimmun perikarditis, pleuroperikarditis og myoperikarditis)
- vaskulitis (vaskulitis i centralnervesystemet, aortitis og kæmpecellearteritis)
- pneumonitis (interstitiel lungesygdom, organiserende pneumoni, immunmedieret pneumonitis, immunmedieret lungesygdom og autoimmun lungesygdom)
- abdominalsmerter (abdominalgener, øvre abdominalsmerter og nedre abdominalsmerter)
- colitis (mikroskopisk colitis, enterocolitis, hæmoragisk enterocolitis, autoimmun colitis og immunmedieret enterocolitis)
- gastritis (erosiv gastritis, hæmoragisk gastritis og immunmedieret gastritis)
- pankreatitis (autoimmun pankreatitis, akut pankreatitis og immunmedieret pankreatitis)
- gastrointestinal ulceration (ulcus ventriculi og ulcus duodeni)
- hepatitis (autoimmun hepatitis, immunmedieret hepatitis, lægemiddelinduceret leverskade og akut hepatitis)
- skleroserende kolangitis (immunmedieret kolangitis)
- pruritus (urticaria, papuløs urticaria og genital pruritus)
- udslæt (erytematøst udslæt, follikulært udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, vesikuløst udslæt og genitalt udslæt)
- alvorlige hudreaktioner (eksfoliativt udslæt, pemphigus samt $\geq$ grad 3 af følgende: kutan vaskulitis, bulløs dermatit, eksfoliativ dermatitis, generaliseret eksfoliativ dermatitis, erythema multiforme, lichen planus, oral lichen planus, pemfigoid, pruritus, genital pruritus, udslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, pruritisk udslæt, pustuløst udslæt, hudnekrose og toksisk hududslæt)
- vitiligo (depigmentering af huden, hypopigmentering af huden og hypopigmentering af øjenlåget)
- likenoid keratose (lichen planus og lichen sclerosus)
- muskuloskeletale smerter (muskuloskeletale gener, rygmerter, muskuloskeletal stivhed, muskuloskeletale brystmerter og torticollis)
- myositis (myalgi, myopati, nekrotiserende myositis, polymyalgia rheumatica og rhabdomyolyse)
- arthritis (hævede led, polyarthritis, ledeffusion, autoimmun arthritis og immunmedieret arthritis)
- tenosynovitis (tendinitis, synovitis og senesmerter)
- nefritis (autoimmun nefritis, immunmedieret nefritis, tubulointerstitiel nefritis, nyresvigt, akut nyresvigt eller akut nyreskade med tegn på nefritis, nefrotisk syndrom, glomerulonefritis, membranøs glomerulonefritis og akut glomerulonefritis)
- ødem (perifert ødem, generaliseret ødem, overhydrering, væskeretention, øjenlågsødem, læbeødem, ansigtsødem, lokaliseret ødem og periorbitalt ødem)

Pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin (se pkt. 4.2)

Se produktresuméet for enfortumab vedotin, inden behandlingen initieres, når pembrolizumab administreres i kombination med enfortumab vedotin.

Pembrolizumabs sikkerhed i kombination med enfortumab vedotin er blevet vurderet hos 564 patienter med ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom, der fik 200 mg pembrolizumab på dag 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie.

Samlet set forekom bivirkninger hyppigere ved pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin end ved pembrolizumab som monoterapi, hvilket afspejler bidrag fra enfortumab vedotin og den længere behandlingsvarighed ved kombinationsbehandling.

Bivirkningerne var generelt sammenlignelige med de bivirkninger, som blev observeret hos patienter, der fik pembrolizumab eller enfortumab vedotin som monoterapi. Forekomsten af makulopapuløst udslæt var 36% for alle grader (10% for grad 3-4), hvilket er højere end observeret ved pembrolizumab som monoterapi.

Generelt var bivirkningshyppighederne højere hos patienter i alderen ≥ 65 år sammenlignet med patienter i alderen < 65 år, især ved alvorlige bivirkninger (henholdsvis 56,3% og 35,3%) og bivirkninger af grad ≥ 3 (henholdsvis 80,3% og 64,2%), svarende til observationer med kemoterapi-komparatoren.

Pembrolizumabs sikkerhed i kombination med enfortumab vedotin er blevet vurderet hos 167 patienter med MIBC, der fik 200 mg pembrolizumab på dag 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie som neoadjuverende behandling og fortsat efter radikal cystektomi som adjuverende behandling. Samlet set forekom bivirkninger hyppigere ved pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin end ved pembrolizumab som monoterapi, hvilket afspejler bidrag fra enfortumab vedotin. Bivirkningerne var generelt sammenlignelige med de bivirkninger, som forekom hos patienter med ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom, der blev behandlet med pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dataene for følgende immunmedierede bivirkninger er baseret på patienter, som har fået pembrolizumab i kliniske studier (4 doseringsregimer: 2 mg/kg *bw* hver 3. uge, 10 mg/kg *bw* hver 2. eller 3. uge eller 200 mg hver 3. uge) (se pkt. 5.1). Vejledning til håndtering af disse bivirkninger findes i pkt. 4.4.

Immunmedierede bivirkninger (se pkt. 4.4)

Immunmedieret pneumonitis

Pneumonitis forekom hos 324 (4,2%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) og 9 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af pneumonitis var 3,9 måneder (interval: 2 dage til 27,2 måneder). Medianvarigheden var 2,0 måneder (interval: 1 dag til 51,0+ måneder). Pneumonitis forekom hyppigere hos patienter, der tidligere havde fået torakal strålebehandling (8,1%) end hos patienter, der ikke tidligere havde fået torakal strålebehandling (3,9%). Pneumonitis medførte seponering af pembrolizumab hos 131 (1,7%) patienter. Pneumonitis gik over hos 196 patienter, 6 med sequelae.

Hos patienter med NSCLC forekom pneumonitis hos 230 (6,1%), inklusive tilfælde af grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) og 10 (0,3%) patienter. Hos patienter med lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC forekom pneumonitis hos 8,9% af patienterne, der tidligere havde fået torakal strålebehandling. Hos patienter med cHL lå forekomsten af pneumonitis (alle grader) mellem 5,2% og 10,8% for cHL-patienter i henholdsvis KEYNOTE-087 (n=210) og KEYNOTE-204 (n=148).

Immunmedieret colitis

Colitis forekom hos 158 (2,1%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 49 (0,6%), 82 (1,1%) og 6 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af colitis var 4,3 måneder (interval: 2 dage til 24,3 måneder). Medianvarigheden var 1,1 måned (interval: 1 dag til 45,2 måneder). Colitis medførte seponering af pembrolizumab hos 48 (0,6%) patienter. Colitis gik over hos 132 patienter, 2 med sequelae. Hos patienter med CRC, som fik pembrolizumab som monoterapi (n=153), var forekomsten af colitis 6,5% (alle grader) med 2,0% af grad 3 og 1,3% af grad 4.

Immunmedieret hepatitis

Hepatitis forekom hos 80 (1,0%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 12 (0,2%), 55 (0,7%) og 8 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af hepatitis var 3,5 måneder (interval: 8 dage til 26,3 måneder). Medianvarigheden var 1,3 måneder (interval: 1 dag til 29,0+ måneder). Hepatitis medførte seponering af pembrolizumab hos 37 (0,5%) patienter. Hepatitis gik over hos 60 patienter.

Immunmedieret nefritis

Nefritis forekom hos 37 (0,5%) patienter, som fik pembrolizumab som monoterapi, inklusive tilfælde af grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 11 (0,1%), 19 (0,2%) og 2 (< 0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af nefritis var 4,2 måneder (interval: 12 dage til 21,4 måneder). Medianvarigheden var 3,3 måneder (interval: 6 dage til 28,2+ måneder). Nefritis medførte seponering af pembrolizumab hos 17 (0,2%) patienter. Nefritis gik over hos 25 patienter, 5 med sequelae. Hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC, som fik pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi (n=488), var forekomsten af nefritis 1,4% (alle grader) med 0,8% af grad 3 og 0,4% af grad 4.

Immunmedierede endokrinopatienter

Binyrebarkinsufficiens forekom hos 74 (1,0%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 34 (0,4%), 31 (0,4%) og 4 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af binyrebarkinsufficiens var 5,4 måneder (interval: 1 dag til 23,7 måneder). Medianvarigheden blev ikke nået (interval: 3 dage til 40,1+ måneder). Binyrebarkinsufficiens medførte seponering af pembrolizumab hos 13 (0,2%) patienter. Binyrebarkinsufficiens gik over hos 28 patienter, 11 med sequelae.

Hypofysitis forekom hos 52 (0,7%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 23 (0,3%), 24 (0,3%) og 1 (< 0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af hypofysitis var 5,9 måneder (interval: 1 dag til 17,7 måneder). Medianvarigheden var 3,6 måneder (interval: 3 dage til 48,1+ måneder). Hypofysitis medførte seponering af pembrolizumab hos 14 (0,2%) patienter. Hypofysitis gik over hos 23 patienter, 8 med sequelae.

Hypertyroidisme forekom hos 394 (5,2%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2 eller 3 hos henholdsvis 108 (1,4%) og 9 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af hypertyroidisme var 1,4 måneder (interval: 1 dag til 23,2 måneder). Medianvarigheden var 1,6 måneder (interval: 4 dage til 43,1+ måneder). Hypertyroidisme medførte seponering af pembrolizumab hos 4 (0,1%) patienter. Hypertyroidisme gik over hos 326 (82,7%) patienter, 11 med sequelae. Hos patienter med melanom, NSCLC og RCC, som blev behandlet med pembrolizumab-monoterapi som adjuverende behandling (n=2 060), var forekomsten af hypertyroidisme 11,0%, hvoraf størstedelen var af grad 1 eller 2.

Hypothyroidisme forekom hos 939 (12,3%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2 eller 3 hos henholdsvis 687 (9,0%) og 8 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af hypothyroidisme var 3,4 måneder (interval: 1 dag til 25,9 måneder). Medianvarigheden blev ikke nået (interval: 2 dage til 63,0+ måneder). Hypothyroidisme medførte seponering af pembrolizumab hos 6 (0,1%) patienter. Hypothyroidisme gik over hos 216 (23,0%) patienter, 16 med sequelae. Hos patienter med cHL (n=389) var forekomsten af hypothyroidisme 17%, hvoraf alle var af grad 1 eller 2. Hos patienter med recidiverende eller metastatisk HNSCC, som blev behandlet med pembrolizumab som monoterapi (n=909), var forekomsten af hypothyroidisme 16,1% (alle grader) med 0,3% af grad 3. Hos patienter med recidiverende eller metastatisk HNSCC, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-FU (n=276), var forekomsten af hypothyroidisme 15,2%, hvoraf alle var af grad 1 eller 2. Hos patienter med resektabelt lokalt avanceret HNSCC, som blev behandlet med pembrolizumab som neoadjuverende behandling og i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin som adjuverende behandling (n=361), var forekomsten af hypothyroidisme 24,7%, hvoraf alle var af grad 1 eller 2. Hos patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med axitinib eller lenvatinib (n=1.456), var forekomsten af hypothyroidisme 46,2% (alle grader) og 0,8% med grad 3 eller 4. Hos patienter med melanom, NSCLC og RCC, som blev behandlet med pembrolizumab-monoterapi som adjuverende behandling (n=2.060), var forekomsten af hypothyroidisme 18,5%, hvoraf størstedelen var af grad 1 eller 2.

Immunmedierede hudreaktioner

Alvorlige immunmedierede hudreaktioner forekom hos 130 (1,7%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) og 1 (< 0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af alvorlige hudreaktioner var 2,8 måneder (interval: 2 dage til 25,5 måneder). Medianvarigheden var 1,9 måneder (interval: 1 dag til 47,1+ måneder). Alvorlige hudreaktioner medførte seponering af pembrolizumab hos 18 (0,2%) patienter. Alvorlige hudreaktioner gik over hos 95 patienter, 2 med sequelae.

Der har været observeret sjældne tilfælde af SJS og TEN, herunder tilfælde med dødelig udgang (se pkt. 4.2 og 4.4).

Komplikationer ved allogen HSCT ved cHL

Ud af 14 patienter i KEYNOTE-013, som gik videre til allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab, rapporterede 6 patienter akut GVHD, og 1 patient rapporterede kronisk GVHD, hvoraf

ingen døde. 2 patienter oplevede hepatisk VOD, hvoraf en døde. 1 patient oplevede *engraftment* syndrom efter transplantation.

Ud af 32 patienter i KEYNOTE-087, som gik videre til allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab, rapporterede 16 patienter akut GVHD, og 7 patienter rapporterede kronisk GVHD, hvoraf to døde. Ingen patienter oplevede hepatisk VOD. Ingen patienter oplevede *engraftment* syndrom efter transplantation.

Ud af 14 patienter i KEYNOTE-204, som gik videre til allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab, rapporterede 8 patienter akut GVHD, og 3 patienter rapporterede kronisk GVHD, hvoraf ingen døde. Ingen patienter oplevede hepatisk VOD. 1 patient oplevede *engraftment* syndrom efter transplantation.

Forhøjede leverenzymmer, når pembrolizumab anvendes i kombination med axitinib ved RCC

I et klinisk studie af tidligere ubehandlede RCC-patienter, der fik pembrolizumab i kombination med axitinib, blev der observeret en højere end forventet forekomst af grad 3 og 4 forhøjelser af ALAT (20%) og ASAT (13%). Den mediane tid til indtræden af forhøjet ALAT var 2,3 måneder (interval: 7 dage til 19,8 måneder). Hos patienter med ALAT ≥ 3 gange ULN (grad 2-4, n=116) forbedredes ALAT til grad 0-1 hos 94%. 59% af patienterne med forhøjet ALAT fik systemiske kortikosteroider. 92 (84%) af de patienter, der bedredes, fik genoptaget behandlingen med enten pembrolizumab (3%) eller axitinib (31%) som monoterapi eller med begge (50%). 55% af disse patienter havde ingen recidiv af ALAT > 3 gange ULN, og bedring forekom hos alle patienter med recidiv af ALAT > 3 gange ULN. Der var ingen hepatiske hændelser af grad 5.

Unormale laboratorieværdier

Hos patienter, der blev behandlet med pembrolizumab som monoterapi, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til en grad 3 eller 4 unormal laboratorieværdi, følgende: 9,9% med nedsat lymfocytal; 7,3% med nedsat natrium; 5,7% med nedsat hæmoglobin; 4,6% med forhøjet glucose; 4,5% med nedsat fosfat; 3,1% med forhøjet ALAT; 2,9% med forhøjet ASAT; 2,6% med forhøjet alkalisk fosfatase; 2,2% med nedsat kalium; 2,1% med nedsat neutrofil; 1,7% med forhøjet bilirubin; 1,7% med nedsat trombocytal; 1,7% med forhøjet kalium; 1,6% med forhøjet kalcium; 1,4% med nedsat albumin; 1,3% med nedsat kalcium; 1,2% med forhøjet kreatinin; 0,8% med nedsat leukocytal; 0,8% med forhøjet magnesium; 0,6% med nedsat glucose; 0,2% med nedsat magnesium og 0,2% med forhøjet natrium.

Hos patienter, der blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, RT eller CRT, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til unormal laboratorieværdi af grad 3 eller 4, følgende: 36,4% med nedsat neutrofil; 31,7% med nedsat lymfocytal; 23,7% med nedsat leukocytal; 20,2% med nedsat hæmoglobin; 11,4% med nedsat trombocytal; 9,5% med nedsat natrium; 7,8% med nedsat kalium; 7,2% med nedsat fosfat; 5,5% med forhøjet glucose; 5,3% med forhøjet ALAT; 4,7% med forhøjet ASAT; 3,4% med nedsat kalcium; 3,1% med forhøjet kreatinin; 3,0% med forhøjet bilirubin; 3,0% med forhøjet kalium; 2,4% med nedsat albumin; 2,3% med forhøjet alkalisk fosfatase; 1,6% med forhøjet kalcium; 0,9% med nedsat glucose; 0,4% med forhøjet natrium og 0,2% med forhøjet hæmoglobin.

Hos patienter, der blev behandlet med pembrolizumab i kombination med axitinib eller lenvatinib, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til en grad 3 eller 4 unormal laboratorieværdi, følgende: 23,0% med forhøjet lipase (ikke målt hos patienter, som blev behandlet med pembrolizumab og axitinib); 12,3% med nedsat lymfocytal; 11,4% med nedsat natrium; 11,2% med forhøjet amylase; 11,2% med forhøjede triglycerider; 10,4% med forhøjet ALAT; 8,9% med forhøjet ASAT; 7,8% med forhøjet glucose; 6,8% med nedsat fosfat; 6,1% med nedsat kalium; 5,1% med forhøjet kalium; 4,5% med forhøjet kolesterol; 4,4% med forhøjet kreatinin; 4,2% med nedsat hæmoglobin; 4,0% med nedsat neutrofil; 3,1% med forhøjet alkalisk fosfatase; 3,0% med nedsat trombocytal; 2,8% med forhøjet bilirubin; 2,2% med nedsat kalcium; 2,2% med forhøjet magnesium; 1,7% med nedsat leukocytal; 1,5% med nedsat magnesium; 1,5% med forhøjet INR (protrombintid); 1,4% med nedsat glucose; 1,2% med nedsat albumin; 1,0% med forhøjet kalcium; 0,4% med forhøjet natrium og 0,1% med forhøjet hæmoglobin.

Immunogenicitet

I kliniske studier med patienter, som blev behandlet med pembrolizumab 2 mg/kg *bw* hver 3. uge, 200 mg hver 3. uge eller 10 mg/kg *bw* hver 2. eller 3. uge som monoterapi, havde 36 (1,8%) ud af 2.034 evaluerbare patienter en positiv test for antistoffer mod pembrolizumab udviklet under behandlingen, hvoraf 9 (0,4%) patienter havde neutraliserende antistoffer mod pembrolizumab. Der sås ingen tegn på ændret farmakokinetisk profil eller sikkerhedsprofil i forbindelse med anti-pembrolizumab binding eller dannelse af neutraliserende antistoffer mod pembrolizumab.

Pædiatrisk population

Pembrolizumabs sikkerhed som monoterapi blev vurderet hos 161 pædiatriske patienter i alderen 9 måneder til 17 år med avanceret melanom, lymfom eller PD-L1-positive avancerede, recidiverende eller refraktære solide tumorer ved en dosis på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge i fase I/II-studiet KEYNOTE-051. cHL-populationen (n=22) inkluderede patienter i alderen 11 til 17 år. Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter var generelt sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne, der blev behandlet med pembrolizumab. De hyppigste bivirkninger (rapporteret hos mindst 20% af de pædiatriske patienter) var pyreksi (33%), opkastning (30%), hovedpine (26%), abdominalsmerter (22%), anæmi (21%), hoste (21%) og obstipation (20%). Størstedelen af de rapporterede bivirkninger ved monoterapi var af sværhedsgrad 1 eller 2. 76 (47,2%) patienter havde 1 eller flere bivirkninger af grad 3 til 5, hvoraf 5 (3,1%) patienter havde 1 eller flere bivirkninger med dødelig udgang. Hyppighederne er baseret på alle rapporterede bivirkninger, uden hensyn til investigators vurdering af kausalitet. På nuværende tidspunkt foreligger der ikke langtidssikkerhedsdata for pembrolizumab hos unge med stadie IIB-, IIC- og III-melanom, som har fået adjuverende behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen information vedrørende overdosering med pembrolizumab.

I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, PD-1/PDL-1 (*Programmed cell death protein 1/death ligand 1*)-hæmmere, ATC-kode: L01FF02

Virkningsmekanisme

KEYTRUDA er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til *programmed cell death-1* (PD-1)-receptoren og blokerer dets interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er en negativ regulator af T-celleaktivering, som er påvist at være involveret i kontrollen af T-cellemediert immunrespons. KEYTRUDA aktiverer T-cellemediert respons, herunder anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1-bindingen til PD-L1 og PD-L2, som er udtrykt i antigenpræsenterende celler, og som kan udtrykkes af tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Lenvatinibs anti-angiogene effekt (multi-TKI) i kombination med pembrolizumabs immunstimulerende effekt (anti-PD-1) resulterer i et tumor-mikromiljø med forhøjet T-celleaktivering, som bidrager til at overvinde primær og erhvervet resistens over for immunterapi og kan forbedre tumorrespons sammenlignet med hver af behandlingerne givet alene. I non-kliniske modeller med mus har PD-1 plus TKI-hæmmere udvist forbedret anti-tumoraktivitet sammenlignet med hver enkelt lægemiddel alene.

Klinisk virkning og sikkerhed

Pembrolizumab-doser på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge, 10 mg/kg *bw* hver 3. uge og 10 mg/kg *bw* hver 2. uge blev vurderet i kliniske studier af melanom-patienter eller NSCLC-patienter, som tidligere har været behandlet. Baseret på modellering og simulering af forholdet mellem dosis og eksponering med hensyn til pembrolizumabs virkning og sikkerhed er der ingen klinisk signifikant forskel i virkning eller sikkerhed blandt doserne på 200 mg hver 3. uge, 2 mg/kg *bw* hver 3. uge og 400 mg hver 6. uge (se pkt. 4.2).

Melanom

KEYNOTE-006: Kontrolleret studie med ipilimumab-naive melanom-patienter

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-006, et åbent, kontrolleret fase III-multicenterstudie af behandling af avanceret melanom hos patienter, der ikke tidligere havde været behandlet med ipilimumab. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få pembrolizumab 10 mg/kg *bw* hver 2. (n=279) eller 3. uge (n=277) eller ipilimumab 3 mg/kg *bw* hver 3. uge (n=278). Det var ikke et krav, at patienter med BRAF V600E-muteret melanom skulle have fået forudgående behandling med en BRAF-hæmmer.

Patienterne blev behandlet med pembrolizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Klinisk stabile patienter med initial evidens på sygdomsprogression fik lov til at forblive i behandling, indtil sygdomsprogression var blevet bekræftet. Der blev foretaget vurdering af tumorstatus i uge 12, herefter hver 6. uge til og med uge 48 og derefter hver 12. uge.

Ud af 834 patienter var 60% mænd, 44% var ≥ 65 år (medianalder 62 år [interval: 18-89]), og 98% var kauasiere. 65% af patienterne havde melanom i M1c-stadiet, 9% havde hjernemetastaser i anamnesen, 66% havde ikke tidligere fået behandling, og 34% havde forudgående fået ét behandlingsregime. 31% havde ECOG-performance-status på 1, 69% havde ECOG-performance-status på 0 og 32% havde forhøjet LDH. BRAF-mutation blev rapporteret hos 302 (36%) patienter. Blandt patienterne med BRAF-muteret tumor havde 139 (46%) tidligere været i behandling med en BRAF-hæmmer.

De primære resultatmål var progressionsfri overlevelse (PFS, baseret på IRO-vurdering [*Integrated Radiology and Oncology Assessment*] i henhold til RECIST version 1.1 [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*]) og samlet overlevelse (OS). De sekundære resultatmål var objektiv responsrate (ORR) og responsvarighed. I tabel 3 opsummeres de vigtigste effektresultater hos ipilimumab-naive patienter efter den endelige analyse, som er blevet udført efter en opfølgningstid på mindst 21 måneder. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS, som er baseret på den endelige analyse, er vist i figur 1 og 2.

Tabel 3: Effekresultater i KEYNOTE-006

Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. uge n=279	Ipilimumab 3 mg/kg hver <i>bw</i> 3. uge n=278
OS			
Antal (%) patienter med hændelse	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
<i>Hazard ratio</i> * (HR) (95% konfidensinterval, CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-værdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	Ikke nået (24, NA)	Ikke nået (22, NA)	16 (14, 22)
PFS			
Antal (%) patienter med hændelse	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
HR* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-værdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Bedste objektive respons			
ORR % (95% CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Komplet respons	13%	12%	5%
Partielt respons	23%	25%	8%
Responsvarighed‡			
Median i måneder (interval)	Ikke nået (2,0; 22,8+)	Ikke nået (1,8; 22,8+)	Ikke nået (1,1+; 23,8+)
% igangværende i måned 18	68%§	71%§	70%§

* *Hazard ratio* (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

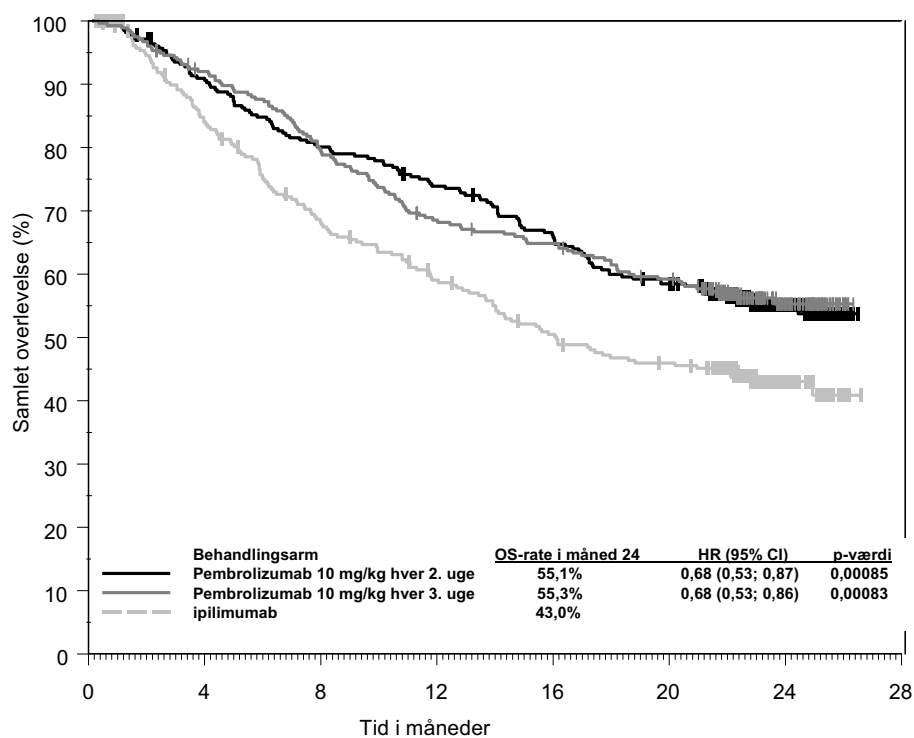
† Baseret på stratificeret log rank-test

‡ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

§ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

NA = Foreligger ikke

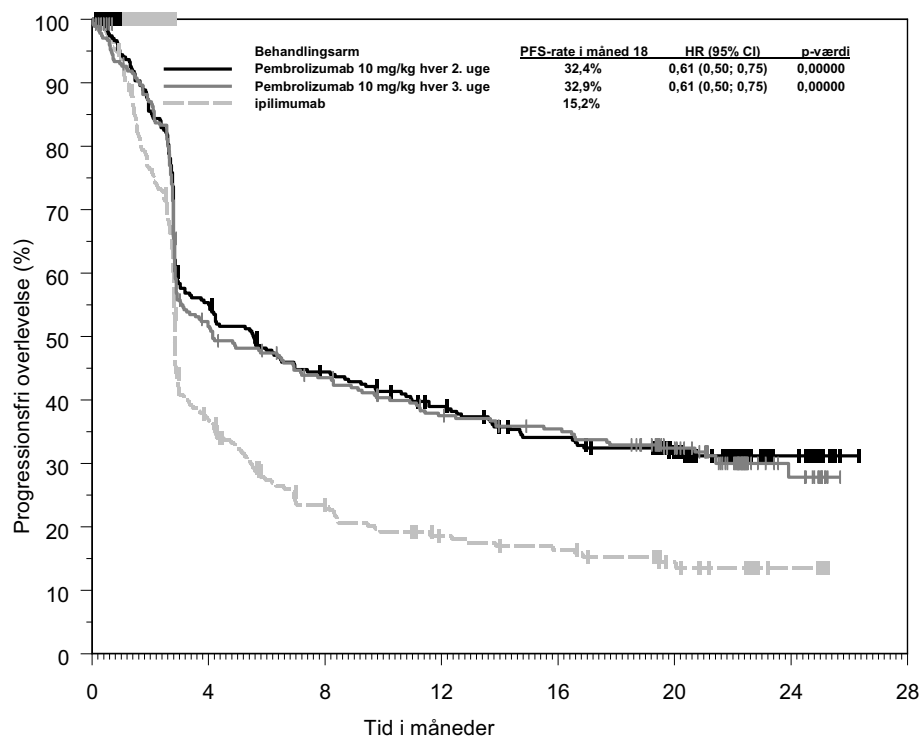
Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-006 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-006 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

KEYNOTE-002: Kontrolleret studie med ipilimumab-erfarne melanom-patienter

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-002, et dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie af behandling af avanceret melanom hos patienter, der tidligere har været behandlet med ipilimumab og med en BRAF- eller MEK-hæmmer, hvis der forekom en BRAF V600-mutation. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få pembrolizumab i en dosis på 2 (n=180) eller 10 mg/kg *bw* (n=181) hver 3. uge eller kemoterapi (n=179; inkluderede dacarbazin, temozolomid, carboplatin, paclitaxel eller carboplatin+paclitaxel). Studiet ekskluderede patienter med autoimmun sygdom og patienter, som fik immunsuppressiv behandling. Yderligere eksklusionskriterier var en anamnese med svære eller livstruende immunmedierede bivirkninger som følge af behandling med ipilimumab, defineret som en hvilken som helst grad 4-toksicitet eller en grad 3-toksicitet, som krævede behandling med kortikosteroider (> 10 mg prednison dagligt eller en dosis ækvivalent hermed) i mere end 12 uger; igangværende bivirkninger $\geq$ grad 2 fra tidligere behandling med ipilimumab; patienter, der tidligere har haft svær overfølsomhed over for andre monoklonale antistoffer; patienter med pneumonitis eller interstitiel lungesygdom i anamnesen; patienter med hiv-, hepatitis B- eller hepatitis C-infektion og ECOG-performance-status $\geq$ 2.

Patienterne blev behandlet med pembrolizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Klinisk stabile patienter med initial evidens på sygdomsprogression fik lov til at forblive i behandling, indtil sygdomsprogression var blevet bekræftet. Der blev foretaget vurdering af tumorstatus i uge 12, herefter hver 6. uge til og med uge 48 og derefter hver 12. uge. De patienter, som fik kemoterapi og oplevede uafhængigt verificeret sygdomsprogression efter den første planlagte sygdomsvurdering, kunne overkrydses til at få 2 mg/kg *bw* eller 10 mg/kg *bw* pembrolizumab hver 3. uge i et dobbeltblindet design.

Ud af 540 patienter var 61% mænd, 43% var $\geq$ 65 år (medianalderen var 62 år [interval: 15-89]), og 98% var kauasiere. 82% havde melanom i M1c-stadiet, 73% af patienterne havde forudgående fået mindst to, og 32% af patienterne havde fået tre eller flere systemiske behandlingsregimer for avanceret melanom. 45% havde en ECOG-performance-status på 1, 40% havde forhøjet LDH, og 23% havde en BRAF-muteret tumor.

De primære resultatmål var PFS, baseret på IRO-vurdering i henhold til RECIST version 1.1, og OS. De sekundære resultatmål var ORR og responsvarighed. I tabel 4 opsummeres de vigtigste effektresultater efter den endelige analyse hos patienter, der tidligere har været behandlet med ipilimumab, og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 3. Begge behandlingsarme med pembrolizumab havde bedre (superior) PFS i forhold til kemoterapi, og der var ingen forskel mellem pembrolizumab-doserne. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab og kemoterapi i den endelige OS-analyse, som ikke var korrigeret for den potentielt konfunderende effekt af overkrydsningen. 55% af de patienter, som var randomiseret til kemoterapi-armen, krydsede over og fik efterfølgende behandling med pembrolizumab.

Tabel 4: Effekresultater i KEYNOTE-002

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge n=181	Kemoterapi n=179
PFS			
Antal (%) patienter med hændelse	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
HR* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-værdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Antal (%) patienter med hændelse	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
HR* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-værdi†	0,1173	0,0106‡	---
Median i måneder (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Bedste objektive respons			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Komplet respons	3%	7%	0%
Partielt respons	19%	20%	5%
Responsvarighed§			
Median i måneder (interval)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Ikke nået (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% igangværende i måned 12	73%¶	79%¶	0%¶

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

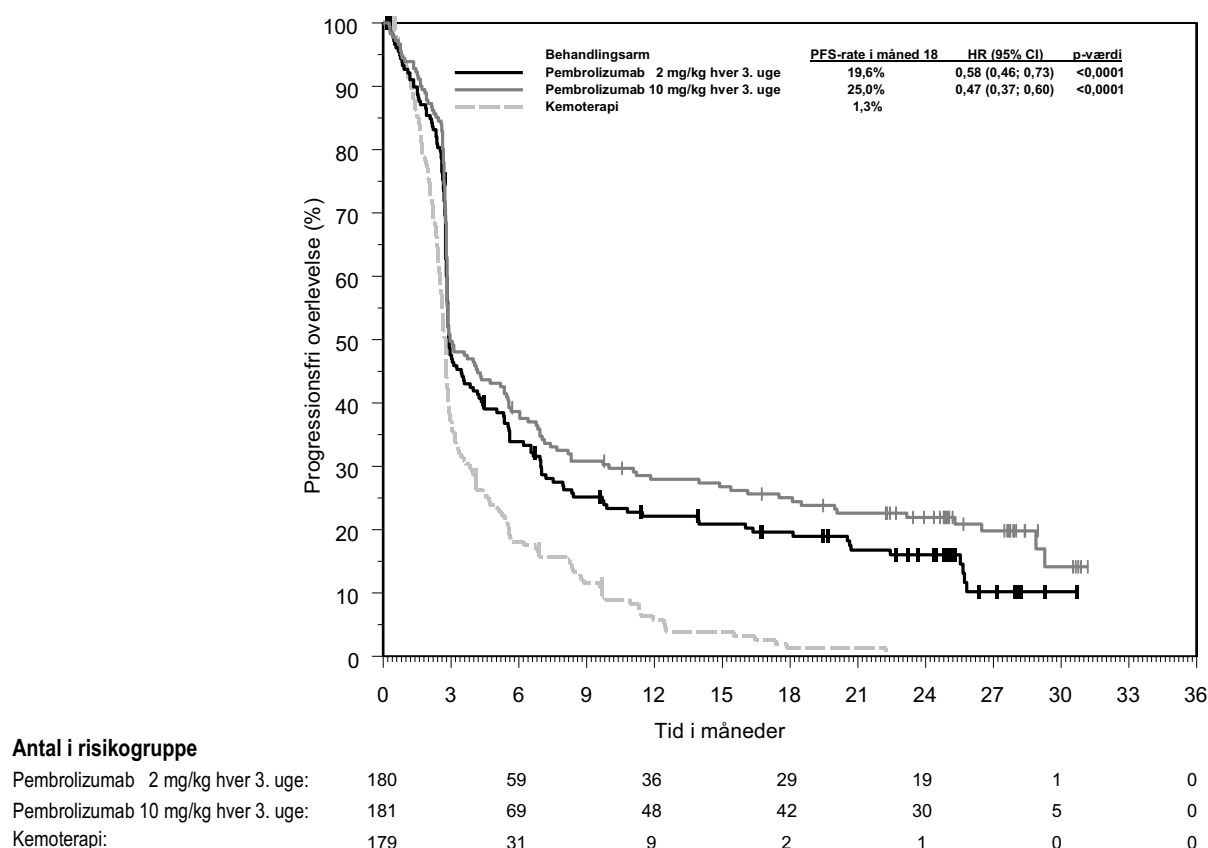
† Baseret på stratificeret log rank-test

‡ Ikke statistisk signifikant efter justering for multiplicitet

§ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons fra den endelige analyse

¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-002 (*intent to treat*-population)



KEYNOTE-001: Åbent studie med ipilimumab-naive og ipilimumab-erfarne melanom-patienter

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos patienter med avanceret melanom i et ikke-kontrolleret, åbent studie, KEYNOTE-001. Virkningen blev vurderet hos 276 patienter fra to definerede kohorter, en kohorte, som inkluderede patienter, der tidligere har været behandlet med ipilimumab (og med en BRAF- eller MEK-hæmmer, hvis der forekom en BRAF V600-mutation), og den anden kohorte, som inkluderede patienter, der ikke tidligere har været behandlet med ipilimumab. Patienterne blev randomiseret til at få enten pembrolizumab i en dosis på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge eller 10 mg/kg *bw* hver 3. uge. Patienterne blev behandlet med pembrolizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Klinisk stabile patienter med initial evidens på sygdomsprogression fik lov til at forblive i behandling, indtil sygdomsprogression var blevet bekræftet. Eksklusionskriterierne var de samme som i KEYNOTE-002.

Af de 89 patienter, som fik 2 mg/kg *bw* pembrolizumab, og som tidligere havde været behandlet med ipilimumab, var 53% mænd, 33% var ≥ 65 år, og medianalderen var 59 år (interval: 18-88). Alle på nær to patienter var kaukasiere. 84% havde melanom i M1c-stadiet, og 8% af patienterne havde hjernemetastaser i anamnesen. 70% af patienterne havde forudgående fået mindst to, og 35% af patienterne havde fået tre eller flere systemiske behandlingsregimer for avanceret melanom. BRAF-mutation blev rapporteret hos 13% af studiepopulationen. Alle patienter med BRAF-muteret tumor havde tidligere været i behandling med en BRAF-hæmmer.

Af de 51 patienter, som fik 2 mg/kg *bw* pembrolizumab, og som ikke tidligere havde været behandlet med ipilimumab, var 63% mænd, 35% var ≥ 65 år, og medianalderen var 60 år (interval: 35-80). Alle på nær en patient var kaukasiere. 63% havde melanom i M1c-stadiet, og 2% af patienterne havde hjernemetastaser i anamnesen. 45% havde ikke tidligere fået behandling for avanceret melanom. BRAF-mutation blev rapporteret hos 20 (39%) patienter. Blandt patienterne med BRAF-muteret tumor havde 10 (50%) tidligere været i behandling med en BRAF-hæmmer.

Det primære resultatmål var ORR, baseret på en vurdering ved IRO i henhold til RECIST 1.1. De sekundære resultatmål var sygdomskontrolrate (DCR, herunder komplet respons, partielt respons og stabil sygdom), responsvarighed, PFS og OS. Tumorrespons blev vurderet hver 12. uge. I tabel 5 opsummeres de vigtigste effektresultater hos patienter, der tidligere har været eller ikke tidligere har været behandlet med ipilimumab, som fik pembrolizumab ved en dosis på 2 mg/kg *bw* baseret på en opfølgningstid på mindst 30 måneder for alle patienter.

Tabel 5: Effektresultater i KEYNOTE-001

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge hos ipilimumab-erfarne patienter n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge hos ipilimumab-naive patienter n=51
Bedste objektive respons* bedømt ved IRO†		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Komplet respons	7%	12%
Partielt respons	19%	24%
Sygdomskontrolrate %‡	48%	49%
Responsvarighed§		
Median i måneder (interval)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% igangværende i måned 24¶	75%	71%
PFS		
Median i måneder (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS-rate i måned 12	34%	38%
OS		
Median i måneder (95% CI)	18,9 (11, foreligger ikke)	28,0 (14, foreligger ikke)
OS-rate i måned 24	44%	56%

* Inkluderer patienter uden målbar sygdom ved *baseline* ved uafhængig radiologisk gennemgang

† IRO = *Integrated Radiology and Oncology* vurdering i henhold til RECIST 1.1

‡ Baseret på stabil sygdom eller bedre som bedste respons

§ Baseret på patienter med bekræftet respons ved uafhængig gennemgang, startende fra den dato, hvor respons blev registreret første gang; n=23 for ipilimumab-erfarne patienter; n=18 for ipilimumab-naive patienter

¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Resultaterne for ipilimumab-erfarne patienter (n=84) og for ipilimumab-naive patienter (n=52), som fik 10 mg/kg *bw* pembrolizumab hver 3. uge, var sammenlignelige med resultaterne for patienter, som fik 2 mg/kg *bw* pembrolizumab hver 3. uge.

Analyser af subgrupper

BRAF-mutationstatus ved melanom

Der blev udført en subgruppeanalyse som en del af den endelige analyse i KEYNOTE-002 hos patienter, som havde BRAF vildtype (n=414; 77%) eller BRAF-mutation med forudgående BRAF-behandling (n=126; 23%) som opsummeret i tabel 6.

Tabel 6: Effektræsultater ud fra BRAF-mutationsstatus i KEYNOTE-002

	BRAF vildtype		BRAF-mutation med forudgående BRAF-behandling	
Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge (n=136)	Kemoterapi (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge (n=44)	Kemoterapi (n=42)
HR* for PFS (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
HR* for OS (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

Der blev udført en subgruppeanalyse som en del af den endelige analyse i KEYNOTE-006 hos patienter, som var enten BRAF vildtype (n=525; 63%), BRAF-mutation uden forudgående BRAF-behandling (n=163; 20%) eller BRAF-mutation med forudgående BRAF-behandling (n=139; 17%) som opsummeret i tabel 7.

Tabel 7: Effektræsultater ud fra BRAF-mutationsstatus i KEYNOTE-006

	BRAF vildtype		BRAF-mutation uden forudgående BRAF-behandling		BRAF-mutation med forudgående BRAF-behandling	
Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. eller 3. uge (puljet)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. eller 3. uge (puljet)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. eller 3. uge (puljet)	Ipilimumab (n=52)
HR* for PFS (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
HR* for OS (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

PD-L1-status ved melanom

Der blev udført en subgruppeanalyse som en del af den endelige analyse i KEYNOTE-002 hos patienter, der var PD-L1-positive (PD-L1-ekspression i $\geq 1\%$ af tumorcellerne og tumor-associerede immunceller i forhold til alle levedygtige tumorceller – MEL-score) *versus* PD-L1-negative. PD-L1-ekspression blev testet retrospektivt ved en immunhistokemisk (IHC-) analyse med 22C3 anti-PD-L1-antistof. Blandt de patienter, som var evaluerbare for PD-L1-ekspression (79%), var 69% (n=294) PD-L1-positive, og 31% (n=134) var PD-L1-negative. I tabel 8 opsummeres effektræsultaterne ud fra PD-L1-ekspression.

Tabel 8: Effektræsultater ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-002

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge	Kemoterapi	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge	Kemoterapi
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
HR* for PFS (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
HR* for OS (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

Der blev udført en subgruppeanalyse som en del af den endelige analyse i KEYNOTE-006 hos patienter, der var PD-L1-positive (n=671; 80%) *versus* PD-L1-negative (n=150; 18%). Hos de patienter, som var evaluerbare for PD-L1-ekspression (98%), var 82% PD-L1-positive, og 18% var PD-L1-negative. I tabel 9 opsummeres effektresultaterne ud fra PD-L1-ekspression.

Tabel 9: Effektresultater ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-006

Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg bw hver 2. eller 3. uge (puljet)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg bw hver 2. eller 3. uge (puljet)	Ipilimumab
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
HR* for PFS (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
HR* for OS (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

Okulært melanom

Hos 20 forsøgspersoner med okulært melanom, som var inkluderet i KEYNOTE-001, blev der ikke rapporteret objektivt respons. Stabil sygdom blev rapporteret hos 6 patienter.

KEYNOTE-716: Placebokontrolleret studie med adjuverende behandling af patienter med resekeret stadie IIB- eller IIC-melanom

Pembrolizumabs virkning blev vurderet i KEYNOTE-716, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie hos patienter med resekeret stadie IIB- eller IIC-melanom. I alt 976 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (eller den pædiatriske [i alderen 12 til 17 år] dosis på 2 mg/kg intravenøst [op til maksimalt 200 mg] hver 3. uge) (n=487) eller placebo (n=489) i en periode på op til 1 år eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra T-stadie i henhold til *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 8. udgave. Patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, eller slimhindemelanom eller okulært melanom var uegnede til studiet. Patienter, som havde modtaget anden forudgående behandling for melanom end kirurgisk indgreb, var uegnede til studiet. Patienterne fik foretaget billeddiagnostisk undersøgelse hver 6 måned efter randomisering til og med det 4. år og herefter en gang i løbet af år 5 efter randomisering eller indtil recidiv, afhængigt af, hvad der kom først.

Hos de 976 patienter var *baseline*-karakteristika: medianalder på 61 år (interval: 16-87; 39% i alderen 65 år eller derover; 2 unge patienter [en patient pr. behandlingsarm]); 60% mænd og ECOG-performance-status 0 (93%) og 1 (7%). 64% havde stadie IIB, og 35% havde stadie IIC.

Det primære resultatmål var investigator-vurderet recidivfri overlevelse (*Recurrence-Free Survival* = RFS) i hele populationen, hvor RFS blev defineret som tiden mellem datoen for randomisering og datoen for første recidiv (lokale, regionale eller fjernmetastaser) eller død, afhængigt af, hvad der indtraf først. De sekundære resultatmål var fjernmetastasefri overlevelse (*Distant Metastasis-Free Survival* = DMFS) og OS i hele populationen. OS blev ikke analyseret på tidspunktet for denne analyse. Studiet viste indledningsvist en statistisk signifikant forbedring i RFS (HR 0,65; 95% CI 0,46; 0,92; p-værdi = 0,00658) for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med placebo ved den præspecificerede interimanalyse. Resultaterne, som blev rapporteret fra den præspecificerede endelige analyse for RFS med en median opfølgningstid på 20,5 måneder, er opsummeret i tabel 10. De opdaterede RFS-resultater med en median opfølgningstid på 38,5 måneder var sammenlignelige med den endelige analyse for RFS for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med placebo (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,79) (se figur 4). Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i DMFS (HR 0,64; 95% CI 0,47; 0,88; p-værdi = 0,00292) for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med placebo ved dets præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 26,9 måneder. Resultaterne, som blev rapporteret fra den præspecificerede endelige analyse for DMFS med en median opfølgningstid på 38,5 måneder, er opsummeret i tabel 10 og i figur 5.

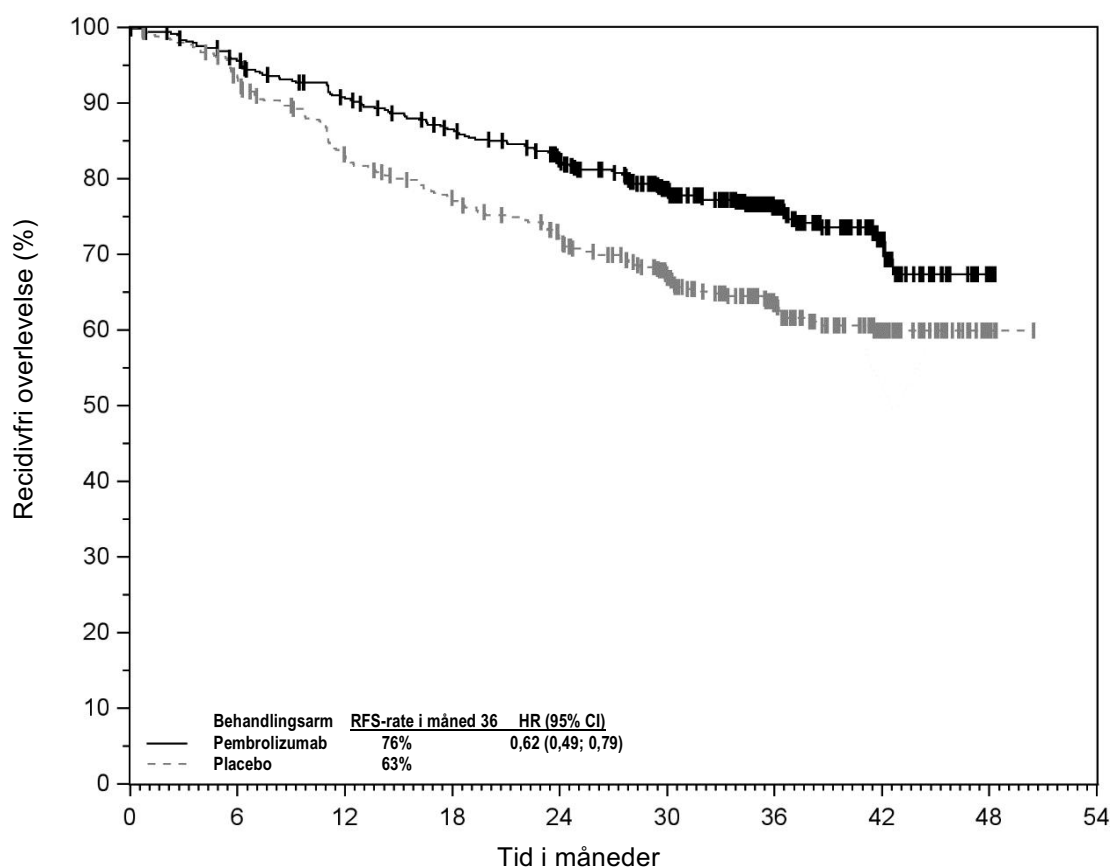
Tabel 10: Effekresultater i KEYNOTE-716

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=487	Placebo n=489
RFS		
Antal (%) patienter med hændelse	72 (15%)	115 (24%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
HR* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-værdi (stratificeret log rank) [†]	0,00046	
DMFS		
Antal (%) patienter med hændelse	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR* (95% CI)	0.59 (0.44; 0.79)	

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

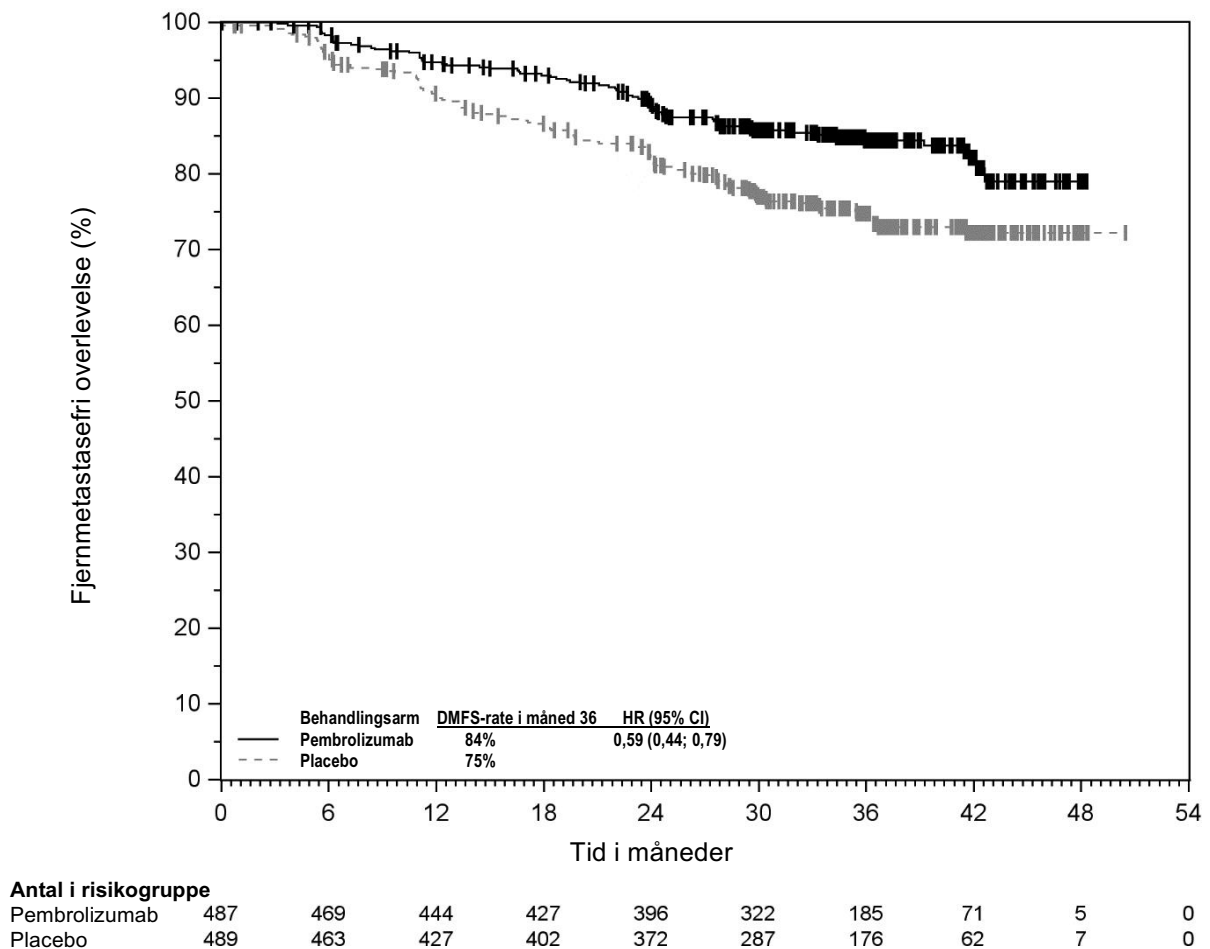
[†] Nominel p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra T-stadie i henhold til *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 8. udgave
NR = Ikke nået

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for recidivfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-716 (intent to treat-population)



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

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for fjernmetastasefri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-716 (intent to treat-population)



KEYNOTE-054: Placebokontrolleret studie med adjuverende behandling af patienter med komplet resekeret stadie III-melanom

Pembrolizumabs virkning blev vurderet i KEYNOTE-054, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie hos patienter med komplet resekeret stadie IIIA- (> 1 mm lymfeknudemetastaser), IIIB- eller IIIC-melanom. I alt 1.019 voksne patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=514) eller placebo (n=505) i en periode på op til 1 år indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra stadie (IIIA *versus* IIIB *versus* IIIC 1-3 positive lymfeknuder *versus* IIIC $\geq$ 4 positive lymfeknuder) i henhold til AJCC, 7. udgave, og geografisk område (Nordamerika, de europæiske lande, Australien og andre udvalgte lande). Patienterne skal have fået foretaget lymfeknude-dissektion, og hvis det er indiceret, strålebehandling inden for 13 uger før påbegyndelse af behandlingen. Patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, eller slimhindemelanom eller okulært melanom var uegnede til studiet. Patienter, som havde modtaget anden forudgående behandling for melanom end kirurgisk indgreb eller interferon for tykke primære melanomer uden tegn på lymfeknudeinvolvering, var uegnede til studiet. Patienterne fik foretaget billeddiagnostisk undersøgelse hver 12. uge efter den første dosis pembrolizumab i løbet af de første 2 år, herefter hver 6. måned fra år 3 til 5 og herefter årligt.

Hos de 1.019 patienter var *baseline*-karakteristika: medianalder 54 år (25% i alderen 65 år eller derover); 62% mænd og ECOG-performance-status 0 (94%) og 1 (6%). 16% havde stadie IIIA; 46% havde

stadie IIIB; 18% havde stadiet IIIC (1-3 positive lymfeknuder), og 20% havde stadiet IIIC (≥ 4 positive lymfeknuder); 50% var positive for BRAF V600-mutation og 44% var BRAF vildtype. PD-L1-ekspression blev testet retrospektivt ved en IHC-analyse med 22C3 anti-PD-L1-antistof; 84% af patienterne havde PD-L1-positivt melanom (PD-L1-ekspression hos $\geq 1\%$ af tumor- og tumorassocierede immunceller i forhold til alle levedygtige tumorceller). Der blev anvendt det samme scoringssystem ved metastatisk melanom (MEL-score).

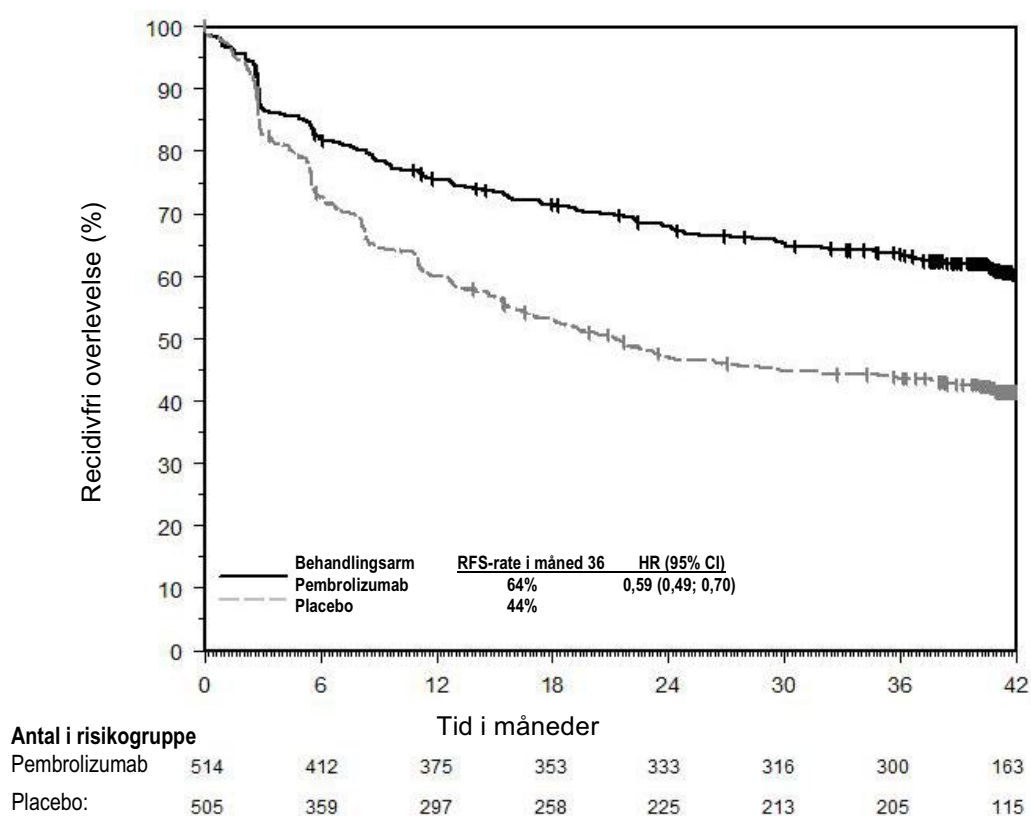
Det primære resultatmål var investigator-vurderet RFS i hele populationen og i populationen med PD-L1-positive tumorer, hvor RFS blev defineret som tiden mellem datoen for randomisering og datoen for første recidiv (lokale, regionale eller fjernmetastaser) eller død, afhængigt af, hvad der indtraf først. De sekundære resultatmål var DMFS og OS i hele populationen og i populationen med PD-L1-positive tumorer. OS blev ikke vurderet formelt på tidspunktet for disse analyser. Studiet viste indledningsvist en statistisk signifikant forbedring i RFS (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; p-værdi $< 0,0001$) for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med placebo ved dets præspecificerede interimanalyse. Opdaterede effektresultater med en median opfølgningstid på 45,5 måneder er opsummeret i tabel 11 og i figur 6 og 7.

Tabel 11: Effekresultater i KEYNOTE-054

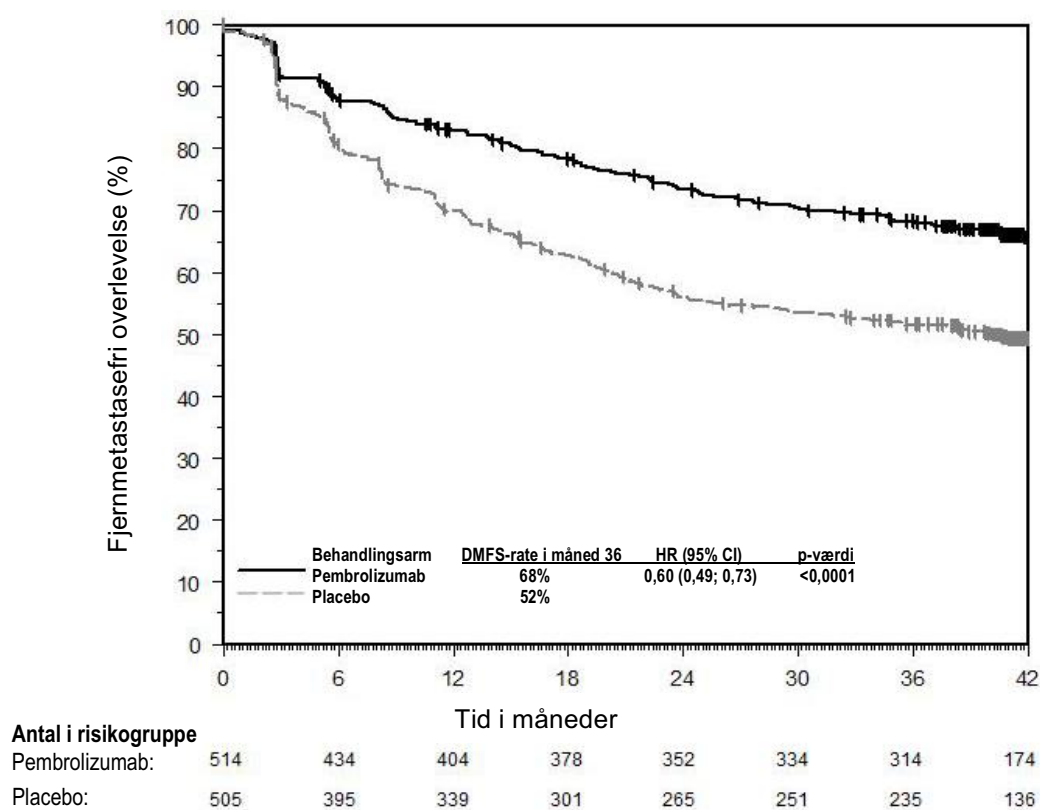
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=514	Placebo n=505
RFS		
Antal (%) patienter med hændelse	203 (40%)	288 (57%)
Median i måneder (95% CI)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
HR* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Antal (%) patienter med hændelse	173 (34%)	245 (49%)
Median i måneder (95% CI)	NR	40,0 (27,7; NR)
HR* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-værdi (stratificeret log rank)	< 0,0001	

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model
NR = Ikke nået

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for recidivfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-054 (intent to treat-population)



Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for fjernmetastasefri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-054 (intent to treat-population)



RFS- og DMFS-fordel blev påvist konsistent på tværs af subgrupper, inklusive PD-L1-tumorekspression, BRAF-mutationsstatus og sygdomsstadie (i henhold til AJCC, 7. udgave). Disse resultater var konsistente ved reklassificering i en post-hoc-analyse i henhold til det nuværende AJCC-system til stadieinddeling, 8. udgave.

Ikke-småcellet lungecancer

KEYNOTE-671: Kontrolleret studie med neoadjuverende og adjuverende behandling hos patienter med resektabel ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Pembrolizumabs virkning i kombination med platinbaseret kemoterapi givet som neoadjuverende behandling og efterfulgt af monoterapi som adjuverende behandling blev undersøgt i KEYNOTE-671, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie. De vigtigste inklusionskriterier var patienter med tidligere ubehandlet og resektabel NSCLC med høj risiko (stadie II, IIIA, eller IIIB (N2) i henhold til AJCC, 8. udgave) for recidiv, uanset PD-L1-tumorekspression. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Testning for genomiske afvigelser i tumor/onkogene drivere var ikke obligatorisk ved inklusion.

Følgende udvælgelseskriterier definerer patienter med høj risiko for recidiv, som er inkluderet i den terapeutiske indikation og afspejler patientpopulationen med stadie II – IIIB (N2) i henhold til AJCC-systemet til stadieinddeling, 8. udgave: Tumorstørrelse > 4 cm; eller tumorer af enhver størrelse, som enten er ledsaget af N1- eller N2-status; eller tumorer med indvækst i torakale strukturer (med direkte indvækst i parietale pleura, thoraxvæggen, diafragma, nervus phrenicus, mediastinale pleura, parietale pericardium, mediastinum, hjertet, de store kar, trachea, nervus laryngeus recurrens, esophagus, columna vertebralis, carina); eller tumorer, som involverer hoved/stammebronkus med tumorer > 4 cm; eller tumorer > 4 cm, som forårsager obstruktiv atelektase med spredning til hilumregionen; eller tumorer med en eller flere separate noduli i samme lungelap eller i en anden ipsilateral lungelap som den primære lungecancer.

Hvis indiceret, fik patienterne adjuverende strålebehandling forud for adjuverende pembrolizumab eller placebo. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling eller sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra stadie (II *versus* III), PD-L1-tumorekspression (TPS $\geq$ 50% eller < 50%), histologi (planocellulær *versus* ikke-planocellulær) og geografisk område (Østasien *versus* ikke-Østasien).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- Behandlingsarm A: neoadjuverende pembrolizumab 200 mg på dag 1 i kombination med cisplatin 75 mg/m² og enten pemetrexed 500 mg/m² på dag 1 eller gemcitabin 1.000 mg/m² på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie i op til 4 serier. Efter operation blev pembrolizumab 200 mg administreret hver 3. uge i op til 13 serier.
- Behandlingsarm B: neoadjuverende placebo på dag 1 i kombination med cisplatin 75 mg/m² og enten pemetrexed 500 mg/m² på dag 1 eller gemcitabin 1.000 mg/m² på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie i op til 4 serier. Efter operation blev placebo administreret hver 3. uge i op til 13 serier.

Al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion. Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte indtil afslutning af behandlingen (17 serier), sygdomsprogression, der udelukkede definitiv operation, sygdomsrecidiv i den adjuverende fase, sygdomsprogression for de patienter, som ikke fik foretaget en operation eller havde inkomplet resektion og indtrådte i den adjuverende fase, eller uacceptabel toksicitet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget ved *baseline*, i uge 7 og i uge 13 i den neoadjuverende fase, og inden for 4 uger før starten på den adjuverende fase. Efter starten på den adjuverende fase blev vurdering af tumorstatus foretaget hver 16. uge til og med slutningen af år 3, og efterfølgende hver 6. måned derefter.

De primære resultatmål var OS og investigator-vurderet hændelsesfri overlevelse (*event-free survival*, EFS). Sekundære resultatmål var patologisk komplet responsrate (pCR) og *major* patologisk responsrate (mPR) som vurderet ved blindet uafhængig patologisk gennemgang (BIPR).

I alt 797 patienter blev randomiseret i KEYNOTE-671: 397 patienter til armen med pembrolizumab og 400 til placeboarmen. *Baseline*-karakteristika var: medianalder på 64 år (interval: 26 til 83), 45% i alderen 65 år eller derover; 71% mænd; 61% kaukasiere, 31% asiater, og 2% sorte. Henholdsvis 63% og 37% havde ECOG-performance-status 0 eller 1; 30% havde stadie II-sygdom og 70% havde stadie III-sygdom; 33% havde TPS $\geq$ 50% og 67% havde TPS $<$ 50%; 43% havde tumorer af planocellulær histologi og 57% havde tumorer af ikke-planocellulær histologi; 31% var fra Østasien. 4% af patienterne havde EGFR-mutationer, og hos 66% var EGFR-mutationsstatus ukendt. 3% af patienterne havde ALK-translokationer, og hos 68% var ALK-translokationsstatus ukendt.

81% af patienterne i armen med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi havde definitiv operation sammenlignet med 76% af patienterne i armen med platinbaseret kemoterapi.

Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i OS, EFS, pCR og mPR for patienter, der var randomiseret til pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af pembrolizumab-monoterapi sammenlignet med patienter, der var randomiseret til placebo i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af placebo alene. Ved en præspecificeret interimanalyse (median opfølgningstid på 21,4 måneder (interval: 0,4 til 50,6 måneder)) var HR for EFS 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72; $p < 0,0001$) for patienter, der var randomiseret til pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af pembrolizumab-monoterapi, sammenlignet med patienter, der var randomiseret til placebo i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af placebo alene. På tidspunktet for analysen var OS-resultaterne umodne.

I tabel 12 opsummeres de vigtigste effektresultater ved en præspecificeret interimanalyse med en median opfølgningstid på 29,8 måneder (interval: 0,4 til 62,0 måneder). Kaplan-Meier-kurver for OS og EFS er vist i figur 8 og 9.

Tabel 12: Effektresultater i KEYNOTE-671

Endepunkt	Pembrolizumab med kemoterapi/ pembrolizumab n = 397	Placebo med kemoterapi/ placebo n = 400
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	110 (28%)	144 (36%)
Median i måneder* (95% CI)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
HR [†] (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-værdi [‡]	0,00517	
EFS		
Antal (%) patienter med hændelse	174 (44%)	248 (62%)
Median i måneder* (95% CI)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
HR [†] (95% CI)	0,59 (0,48; 0,72)	

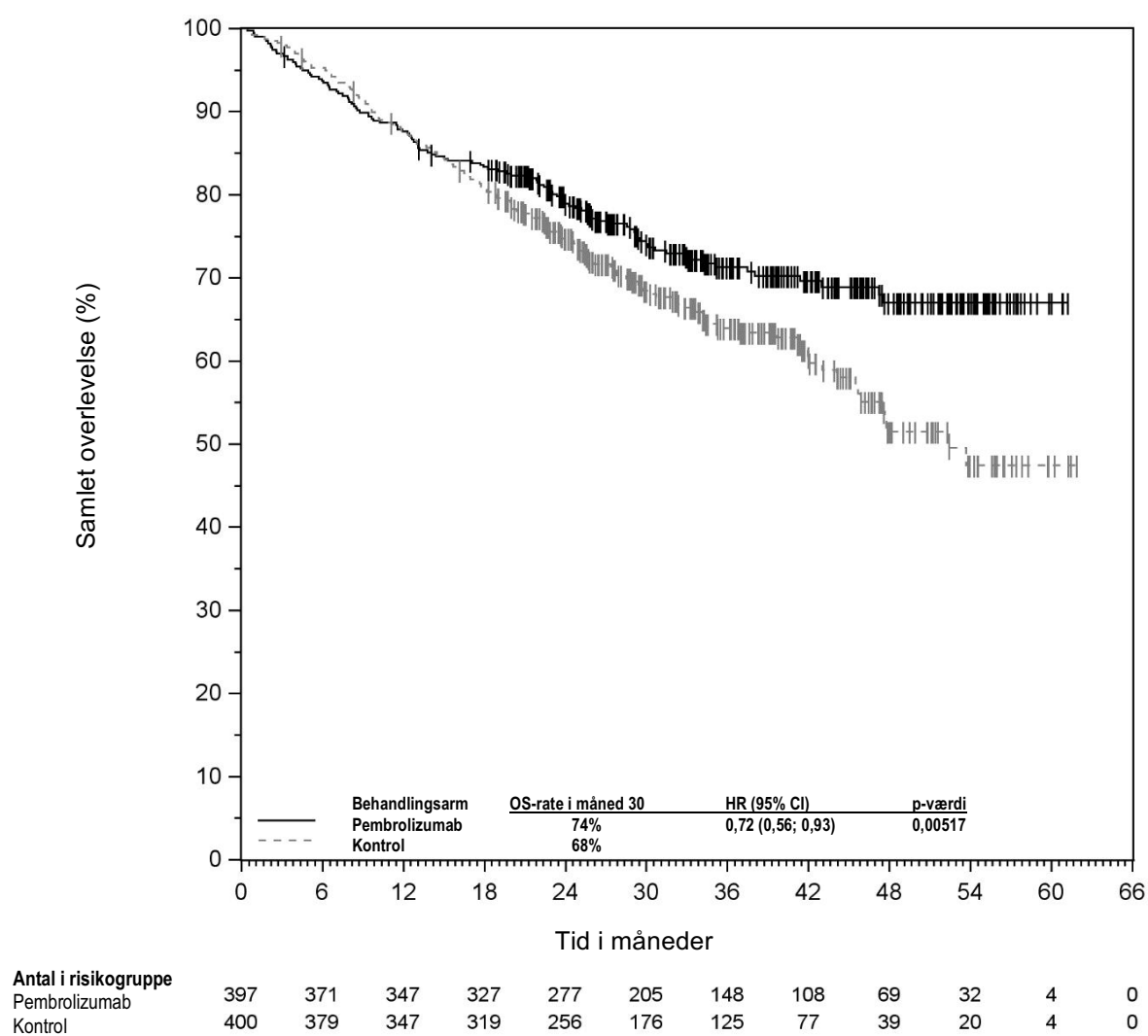
* Baseret på Kaplan-Meier-estimer

† Baseret på Cox regressionsmodel med behandling som kovariat stratificeret ud fra stadie, PD-L1-tumorekspression, histologi og geografisk område

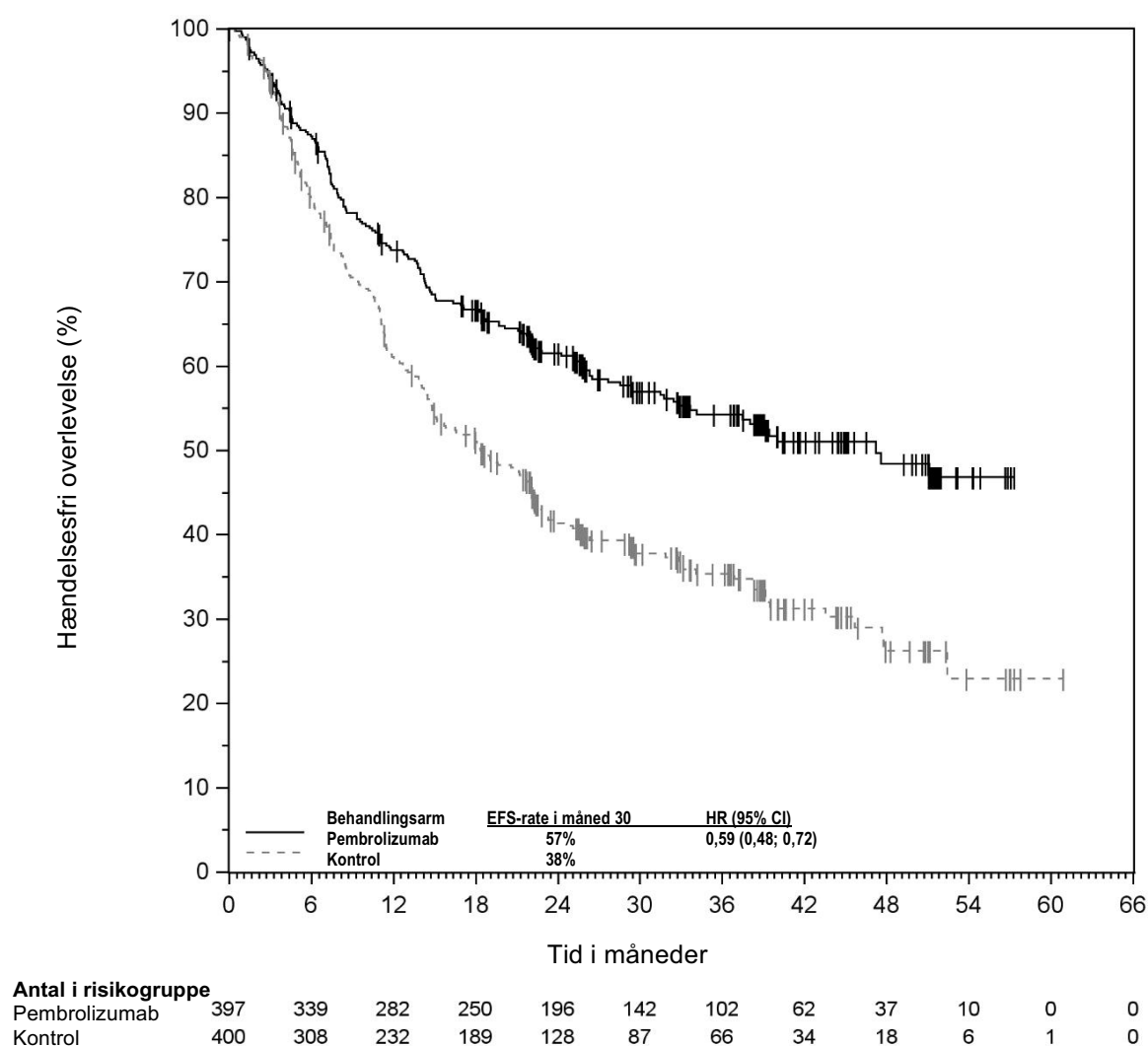
‡ Baseret på stratificeret log rank-test

NR = Ikke nået

Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-671 (*intent to treat*-population)



Figur 9: Kaplan-Meier-kurve for hændelsesfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-671 (intent to treat-population)



Der blev udført en post-hoc eksploratorisk subgruppeanalyse i KEYNOTE-671 hos patienter, som havde PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (pembrolizumab-armen [n=132; 33%] *versus* placebo-armen [n=134; 34%]); TPS = 1 – 49% (pembrolizumab-armen [n=127; 32%] *versus* placebo-armen [n=115; 29%]) og TPS < 1% (pembrolizumab-armen [n=138; 35%] *versus* placebo-armen [n=151; 38%]). HR for EFS var 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) hos patienter med TPS $\geq 50\%$; 0,52 (95% CI: 0,36; 0,73) hos patienter med TPS = 1 – 49% og 0,75 (95% CI: 0,56; 1,01) hos patienter med TPS < 1%. HR for OS var 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) hos patienter med TPS $\geq 50\%$; 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07) hos patienter med TPS = 1 – 49% og 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32) hos patienter med TPS < 1%.

KEYNOTE-091: Placebokontrolleret studie med adjuverende behandling af patienter med resektabel NSCLC

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-091, et randomiseret, trippelt-blindet, placebokontrolleret multicenterstudie med NSCLC-patienter med høj risiko (stadie IB [T2a ≥ 4 cm], II eller IIIA i henhold til AJCC, 7. udgave) for recidiv efter komplet resektion, uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus, ingen tidligere neoadjuverende strålebehandling og/eller neoadjuverende kemoterapi, og ingen tidligere eller planlagt adjuverende strålebehandling for den aktuelle maligne sygdom. Testning for genomiske afvigelser i tumor/onkogene drivere var ikke obligatorisk ved inklusion.

Følgende udvælgelseskriterier definerer patienter med høj risiko for recidiv, som er inkluderet i den terapeutiske indikation og afspejler patientpopulationen med stadie IB [T2a ≥ 4 cm], II eller IIIA i henhold til AJCC-systemet til stadieinddeling, 7. udgave: Tumorstørrelse ≥ 4 cm; eller tumorer af enhver

størrelse, som enten er ledsaget af N1- eller N2-status; eller tumorer med indvækst i torakale strukturer (med direkte indvækst i parietale pleura, thoraxvæggen, diafragma, nervus phrenicus, mediastinale pleura, parietale pericardium, mediastinum, hjertet, de store kar, trachea, nervus laryngeus recurrens, esophagus, columna vertebralis, carina); eller tumorer, som involverer hovedbronkus < 2 cm distalt for hovedcarina, men uden involvering af carina; eller tumorer, som er associeret med atelektase eller obstruktiv pneumonitis, som involverer hele lungen; eller tumorer med en eller flere separate noduli i samme lungelap eller i en anden ipsilateral lungelap som primær tumor. Studiet inkluderede ikke patienter med N2-status med tumorer, som også havde indvækst i mediastinum, hjertet, de store kar, trachea, nervus laryngeus recurrens, esophagus, columna vertebralis, carina eller tumorer med en eller flere separate noduli i en anden ipsilateral lungelap.

Patienterne kan eventuelt have fået adjuverende kemoterapi som anbefalet af deres læge. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling; sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva; eller som havde fået flere end 4 serier adjuverende kemoterapi, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra stadie (IB *versus* II *versus* IIIA), adjuverende kemoterapi (ingen adjuverende kemoterapi *versus* adjuverende kemoterapi), PD-L1-status (TPS < 1% [negativ] *versus* TPS 1-49% *versus* TPS ≥ 50%) og geografisk område (Vesteuropa *versus* Østeuropa *versus* Asien *versus* resten af verden). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab 200 mg (n=590) eller placebo (n=587) intravenøst hver 3. uge.

Behandling fortsatte indtil investigator-vurderet sygdomsrecidiv i henhold til RECIST 1.1, uacceptabel toksicitet eller i ca. 1 år (18 doser). Patienterne fik foretaget billeddiagnostisk undersøgelse hver 12. uge efter den første dosis pembrolizumab i løbet af det første år, herefter hver 6. måned i år 2 til 3 og herefter årligt op til slutningen af år 5. Efter år 5 foretages den billeddiagnostiske undersøgelse i henhold til lokal standardbehandling.

Ud af de 1.177 randomiserede patienter fik 1.010 (86%) adjuverende platinbaseret kemoterapi efter komplet resektion. Blandt disse 1.010 patienter i KEYNOTE-091 var *baseline*-karakteristika: medianalder på 64 år (interval: 35 til 84), 49% i alderen 65 år eller derover; 68% mænd; og 77% kaukasiere, 18% asiater, 86% nuværende eller tidligere rygere. Henholdsvis 61% og 39% havde ECOG-performance-status 0 eller 1. 12% havde stadie IB- (T2a ≥ 4 cm), 57% havde stadie II- og 31% havde stadie IIIA-sygdom. 39% havde PD-L1-tumorekspression TPS < 1% [negativ], 33% havde TPS 1-49%, 28% havde TPS ≥ 50%. 7% med kendte EGFR-mutationer, 38% uden EGFR-mutationer og 56% med ukendt EGFR-mutationsstatus. 52% var fra Vesteuropa, 20% fra Østeuropa, 17% fra Asien og 11% fra resten af verden.

De primære resultatmål var investigator-vurderet sygdomsfri overlevelse (DFS) i den samlede population og i populationen med PD-L1-tumorekspression TPS ≥ 50%, hvor DFS blev vurderet som tiden mellem datoen for randomisering og datoen for første recidiv (lokal/regional recidiv, fjernmetastaser), en anden malign sygdom eller død, afhængigt af, hvad der indtræffer først. De sekundære resultatmål var investigator-vurderet DFS i populationen med PD-L1-tumorekspression TPS ≥ 1%, og OS i den samlede population og i populationerne med PD-L1-tumorekspression TPS ≥ 50% og TPS ≥ 1%.

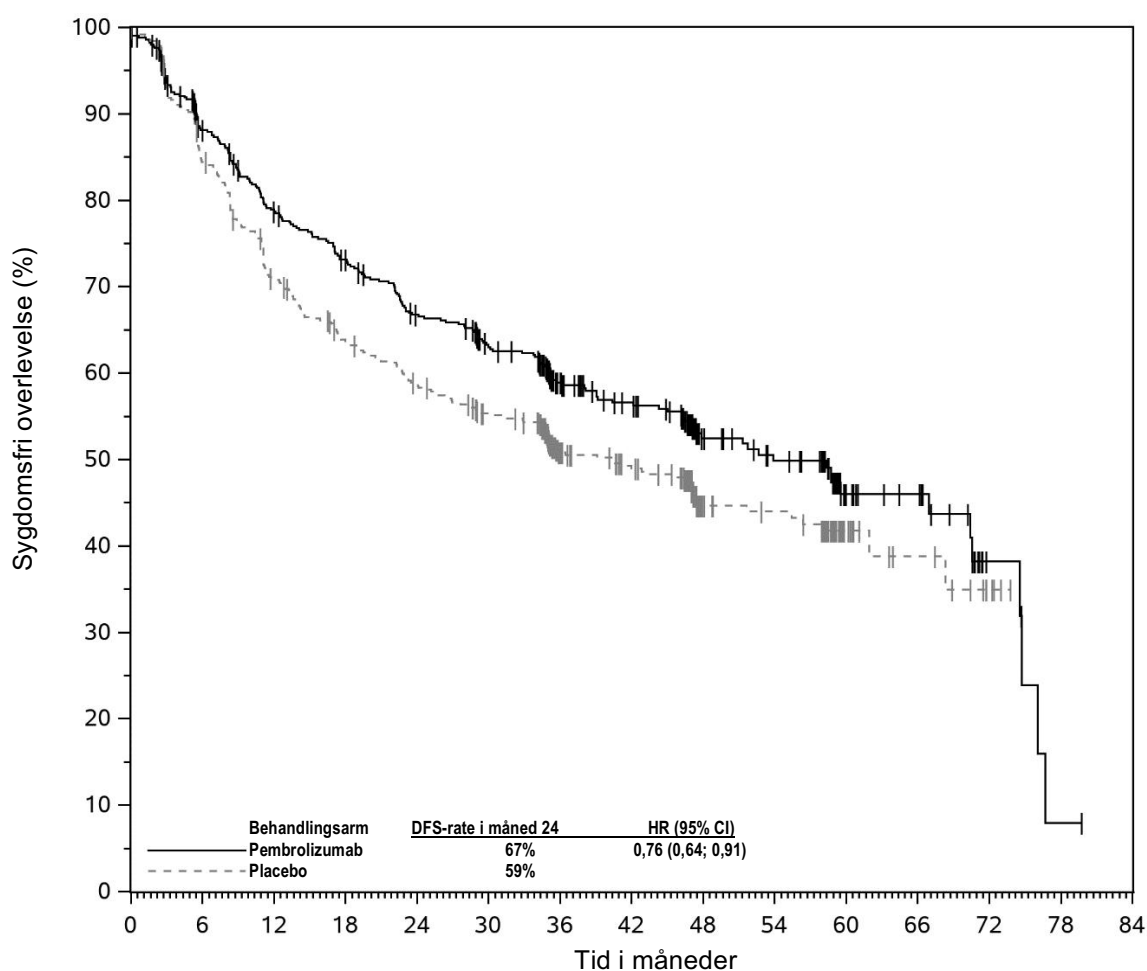
Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i DFS i den samlede population (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) ved en præspecificeret interimanalyse med en median opfølgningstid på 32,4 måneder (interval: 0,6 til 68 måneder) for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med patienter randomiseret til placeboarmen. I tabel 13 og figur 10 opsummeres effektresultater hos patienter, som fik adjuverende kemoterapi ved den endelige analyse for DFS udført med en median opfølgningstid på 46,7 måneder (interval: 0,6 til 84,2). På tidspunktet for denne analyse var OS-resultaterne umodne med kun 58% af de præspecificerede OS-hændelser i den samlede population. En eksploratorisk analyse af OS tydede på en tendens til fordel for pembrolizumab sammenlignet med placebo med en HR på 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) hos patienter, som fik adjuverende kemoterapi.

Tabel 13: Effektræsultater i KEYNOTE-091 for patienter som fik adjuverende kemoterapi

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=506	Placebo n=504
DFS		
Antal (%) patienter med hændelse	225 (44%)	262 (52%)
HR* (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Median i måneder (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Baseret på en multivariat Cox regressionsmodel

Figur 10: Kaplan-Meier-kurve for sygdomsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-091 (for patienter som fik adjuverende kemoterapi)



Antal i risikogrube	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Pembrolizumab	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Placebo	504	422	351	309	284	258	169	151	67	61	19	11	4	0	0

KEYNOTE-024: Kontrolleret studie med behandlingsnaive NSCLC-patienter

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-024, et åbent, kontrolleret multicenterstudie hos tidligere ubehandlede patienter med metastatisk NSCLC. Patienterne havde PD-L1-ekspression med TPS $\geq 50\%$. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til pembrolizumab i en dosis på 200 mg hver 3. uge (n=154) eller investigators valg af platinbaseret kemoterapi (inklusive pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabin+cisplatin, gemcitabin+carboplatin eller paclitaxel+carboplatin; n=151. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC kunne få vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed.). Patienterne blev behandlet med pembrolizumab indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression.

Behandlingen kunne fortsætte efter sygdomsprogression, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator mente, at patienten havde en klinisk fordel. Patienter uden sygdomsprogression kunne behandles i op til 24 måneder. Patienter med EGFR- eller ALK-mutationer i tumor, autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for de seneste 2 år, sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, og patienter, som havde fået mere end 30 Gy torakal strålebehandling inden for de forudgående 26 uger, blev ekskluderet fra studiet. Tumorstatus blev vurderet hver 9. uge. Patienter i behandling med kemoterapi, som oplevede uafhængigt verificeret sygdomsprogression, kunne krydse over til pembrolizumab.

Hos de 305 patienter i KEYNOTE-024 var *baseline*-karakteristika: medianalder 65 år (54% $\geq$ 65 år), 61% mænd, 82% kauasiere, 15% asiater og ECOG-performance-status 0 og 1 hos henholdsvis 35% og 65%. Sygdomskarakteristika var planocellulær (18%) og ikke-planocellulær (82%), M1-stadie (99%) og hjernemetastaser (9%).

Det primære resultatmål var PFS baseret på BICR (*blinded independent central review*)-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Sekundære resultatmål var OS og ORR (baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). I tabel 14 opsummeres de vigtigste effektresultater for hele *intent to treat* (ITT)-populationen. PFS- og ORR-resultater er rapporteret fra en interimanalyse med en median opfølgningstid på 11 måneder. OS-resultater er rapporteret fra den endelige analyse med en median opfølgningstid på 25 måneder.

Tabel 14: Effektresultater i KEYNOTE-024

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=154	Kemoterapi n=151
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	73 (47%)	116 (77%)
HR* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-værdi†	< 0,001	
Median i måneder (95% CI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	73 (47%)	96 (64%)
HR* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-værdi†	0,002	
Median i måneder (95% CI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektiv responsrate		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Komplet respons	4%	1%
Partielt respons	41%	27%
Responsvarighed‡		
Median i måneder (interval)	Ikke nået (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% med varighed $\geq$ 6 måneder	88%§	59%¶

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

† Baseret på stratificeret log rank-test

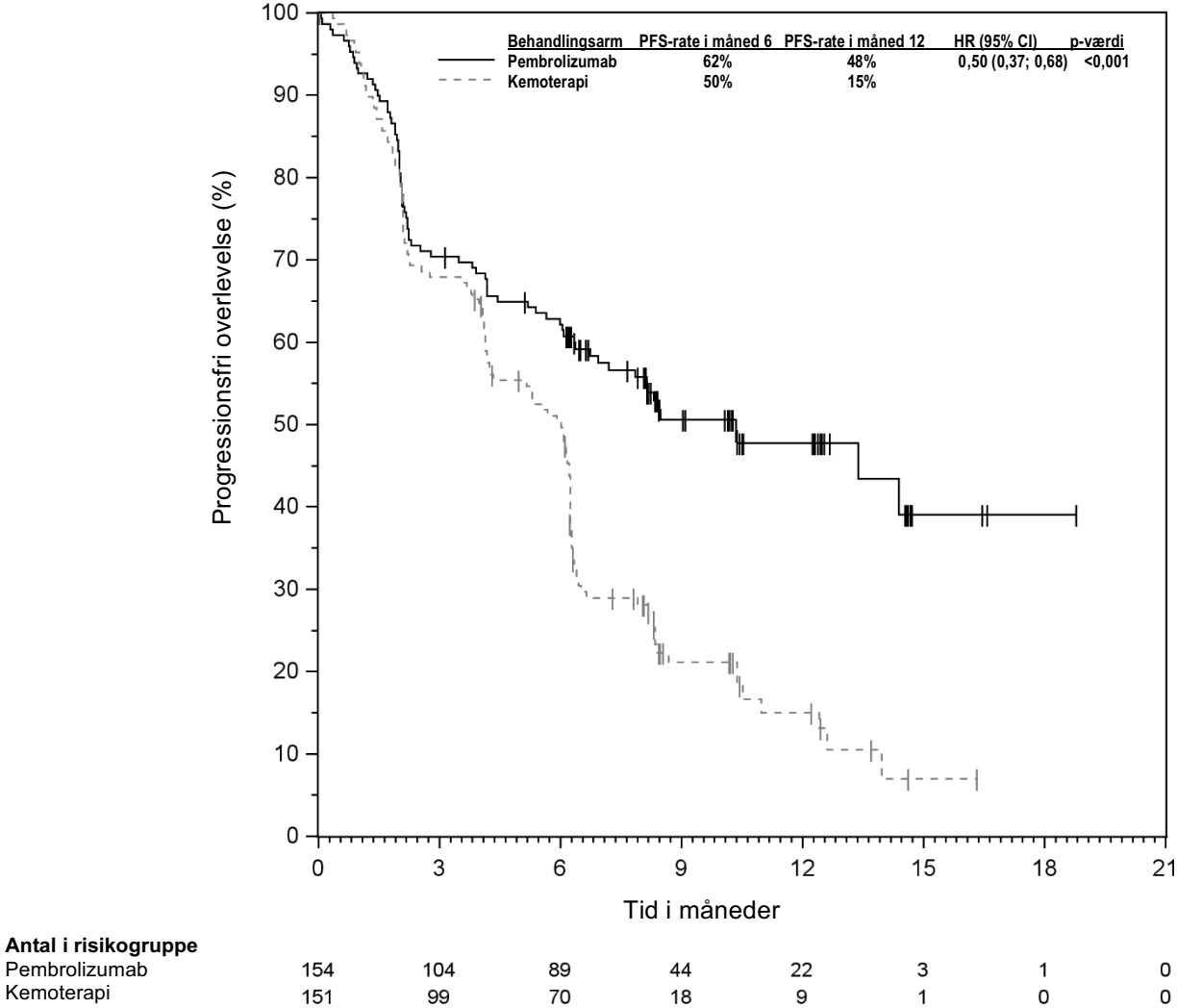
‡ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

§ Baseret på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 43 patienter med respons på 6 måneder eller længere

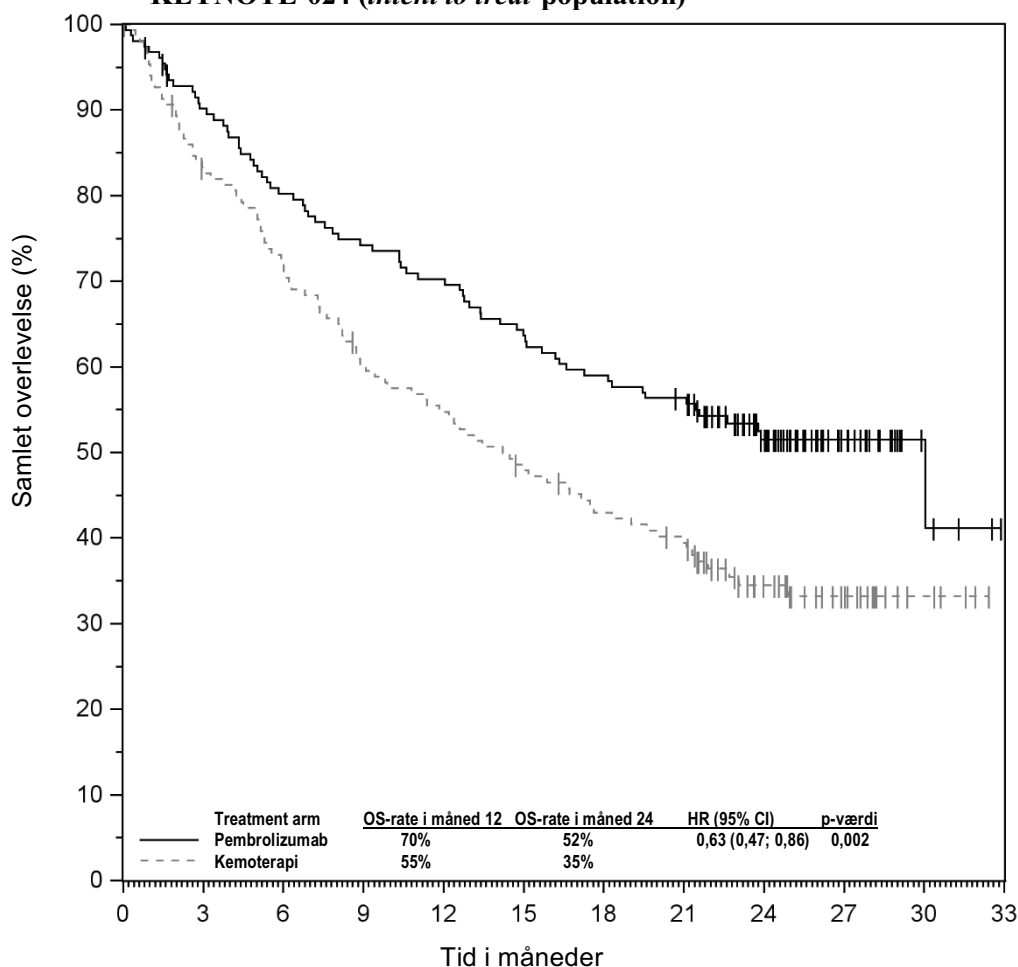
¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 16 patienter med respons på 6 måneder eller længere

NA = Foreligger ikke

Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-024 (*intent to treat*-population)



Figur 12: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-024 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

Pembrolizumab	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
Kemoterapi	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0

I en subgruppeanalyse viste pembrolizumab en reduceret fordel med hensyn til overlevelse sammenlignet med kemoterapi hos de få patienter, som aldrig havde røget. På grund af det lave antal patienter kan der dog ikke drages nogle definitive konklusioner på baggrund af disse data.

KEYNOTE-042: Kontrolleret studie med behandlingsnaive NSCLC-patienter

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev også undersøgt i KEYNOTE-042, et kontrolleret multicenterstudie hos tidligere ubehandlede patienter med lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC. Studiedesignet var sammenligneligt med designet i KEYNOTE-024, bortset fra, at patienterne havde PD-L1-ekspression med TPS $\geq 1\%$. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab i en dosis på 200 mg hver 3. uge (n=637) eller investigators valg af platinbaseret kemoterapi (n=637; inklusive pemetrexed+carboplatin eller paclitaxel+carboplatin. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC kunne få vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed.). Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge i løbet af de første 45 uger og derefter hver 12. uge.

Blandt de 1.274 patienter i KEYNOTE-042 havde 599 (47%) tumorer, der udtrykte PD-L1 med TPS $\geq 50\%$. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for disse 599 patienter inkluderede: medianalder 63 år (45% ≥ 65 år); 69% mænd; 63% kaukasiere og 32% asiater; 17% spansk-talende amerikanere eller latinamerikanere og ECOG-performance-status 0 og 1 hos henholdsvis 31% og 69%. Sygdomskarakteristika var planocellulær (37%) og ikke-planocellulær (63%); stadie IIIA (0,8%); stadie IIIB (9%); stadie IV (90%) og behandlede hjernemetastaser (6%).

Det primære resultatmål var OS. Sekundære resultatmål var PFS og ORR (baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS for patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 TPS $\geq 1\%$ som blev randomiseret til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kemoterapi (HR 0,82; 95% CI 0,71; 0,93 ved den endelige analyse), og hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 TPS $\geq 50\%$ som blev randomiseret til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kemoterapi. I tabel 15 opsummeres de vigtigste effektresultater for TPS $\geq 50\%$ -populationen ved den endelige analyse udført med en median opfølgningstid på 15,4 måneder. Kaplan-Meier-kurven for OS for TPS $\geq 50\%$ -populationen på basis af den endelige analyse er vist i figur 13.

Tabel 15: Effektresultater (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) i KEYNOTE-042

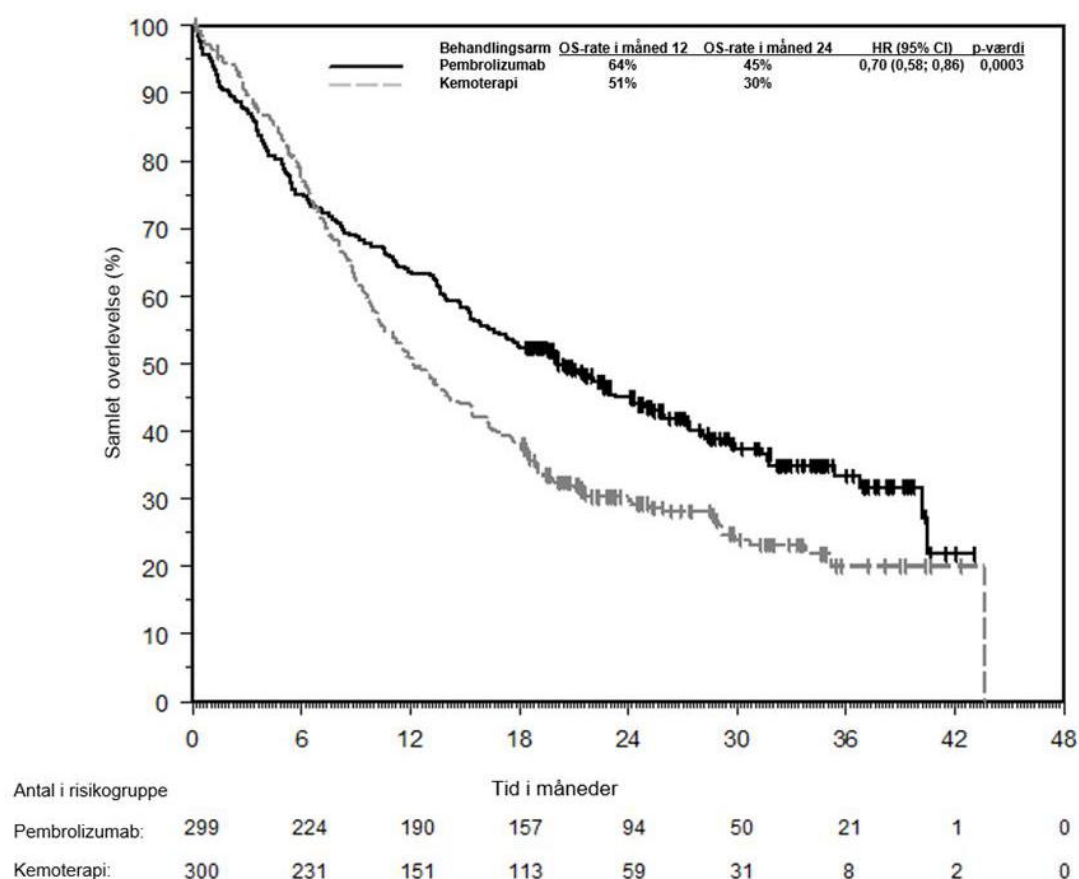
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=299	Kemoterapi n=300
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	180 (60%)	220 (73%)
HR* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-værdi†	0,0003	
Median i måneder (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	238 (80%)	250 (83%)
HR* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Median i måneder (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Objektiv responsrate		
ORR % (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Komplet respons	1%	0,3%
Partielt respons	38%	32%
Responsvarighed‡		
Median i måneder (interval)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% med varighed ≥ 18 måneder	57%	34%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

† Baseret på stratificeret log rank-test

‡ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-042 (patienter med PD-L1-ekspression TPS $\geq 50\%$, *intent to treat*-population)



Resultaterne fra en post-hoc eksploratorisk subgruppeanalyse viste en tendens hen imod en reduceret fordel med hensyn til overlevelse med pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi, både i løbet af de første 4 måneder og under hele behandlingens varighed, hos patienter, som aldrig havde røget. På grund af den eksploratoriske karakter af denne subgruppeanalyse kan der dog ikke drages nogle definitive konklusioner.

KEYNOTE-189: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos behandlingsnaive patienter med ikke-planocellulær NSCLC

Pembrolizumabs virkning i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi blev undersøgt i et randomiseret, aktivt kontrolleret, dobbeltblindet multicenterstudie, KEYNOTE-189. De vigtigste inklusionskriterier var metastatisk ikke-planocellulær NSCLC, ingen tidligere systemisk behandling for metastatisk NSCLC og ingen EGFR- eller ALK-mutationer i tumor. Patienter med autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for de seneste 2 år; sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva; eller patienter, som havde fået mere end 30 Gy torakal strålebehandling inden for de forudgående 26 uger, blev ekskluderet fra studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til behandling med et af følgende regimer:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetrexed 500 mg/m² og investigators valg af cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenøst hver 3. uge i 4 serier efterfulgt af pembrolizumab 200 mg og pemetrexed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uge (n=410).
- Placebo med pemetrexed 500 mg/m² og investigators valg af cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenøst hver 3. uge i 4 serier efterfulgt af placebo og pemetrexed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uge (n=206).

Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST 1.1 efter investigators vurdering, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Administration af pembrolizumab var tilladt efter sygdomsprogression i henhold til RECIST baseret på BICR-vurdering

eller efter seponering af pemetrexed, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at patienten havde en klinisk fordel. Hos patienter, der gennemførte 24 måneders behandling eller som havde komplet respons, kunne behandlingen med pembrolizumab genoptages ved sygdomsprogression og blive administreret i op til yderligere 1 år. Vurdering af tumorstatus blev foretaget i uge 6 og uge 12 og efterfølgende hver 9. uge derefter. Patienter, der fik placebo plus kemoterapi, som oplevede uafhængigt verificeret sygdomsprogression, blev tilbudt pembrolizumab som monoterapi.

Hos de 616 patienter i KEYNOTE-189 var *baseline*-karakteristika: medianalder 64 år (49% i alderen 65 år eller derover); 59% mænd; 94% kauasiere og 3% asiater; henholdsvis 43% og 56% med ECOG-performance-status 0 eller 1; 31% PD-L1-negative (TPS < 1%); og 18% med behandlede eller ikke behandlede hjernemetastaser ved *baseline*.

De primære resultatomål var OS og PFS (BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. I tabel 16 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 14 og 15 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 18,8 måneder.

Tabel 16: Effekresultater i KEYNOTE-189

Endepunkt	Pembrolizumab + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi n=410	Placebo + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi n=206
OS*		
Antal (%) patienter med hændelse	258 (63%)	163 (79%)
HR† (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-værdi‡	< 0,00001	
Median i måneder (95% CI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	337 (82%)	197 (96%)
HR† (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-værdi‡	< 0,00001	
Median i måneder (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektiv responsrate		
ORR§ % (95% CI)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Komplet respons	1,2%	0,5%
Partielt respons	47%	19%
p-værdi¶	< 0,0001	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% med varighed ≥ 12 måneder#	53%	27%

* I alt 113 patienter (57%), som fik seponeret studiebehandlingen i placebo plus kemoterapiarmen, krydsede over til at få pembrolizumab som monoterapi eller fik en *checkpoint*-hæmmer som efterfølgende behandling

† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

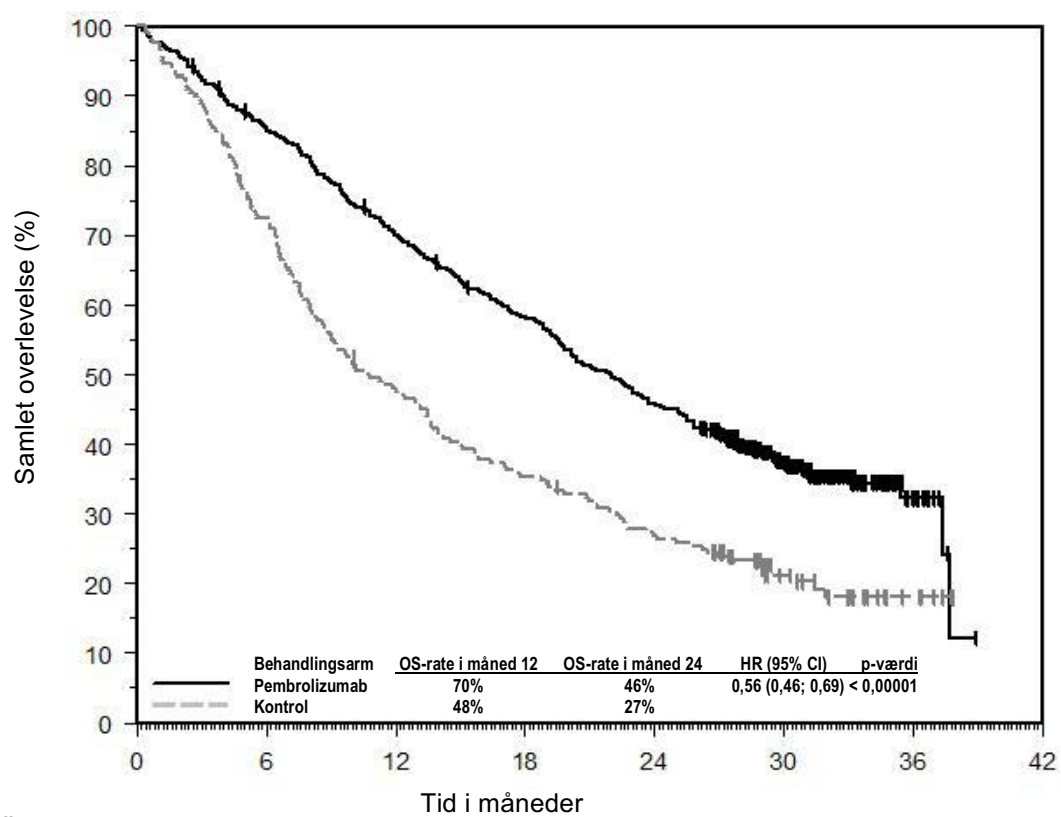
‡ Baseret på stratificeret log rank-test

§ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

¶ Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra PD-L1-status, platinbaseret kemoterapi og rygestatus

Baseret på Kaplan-Meier-estimering

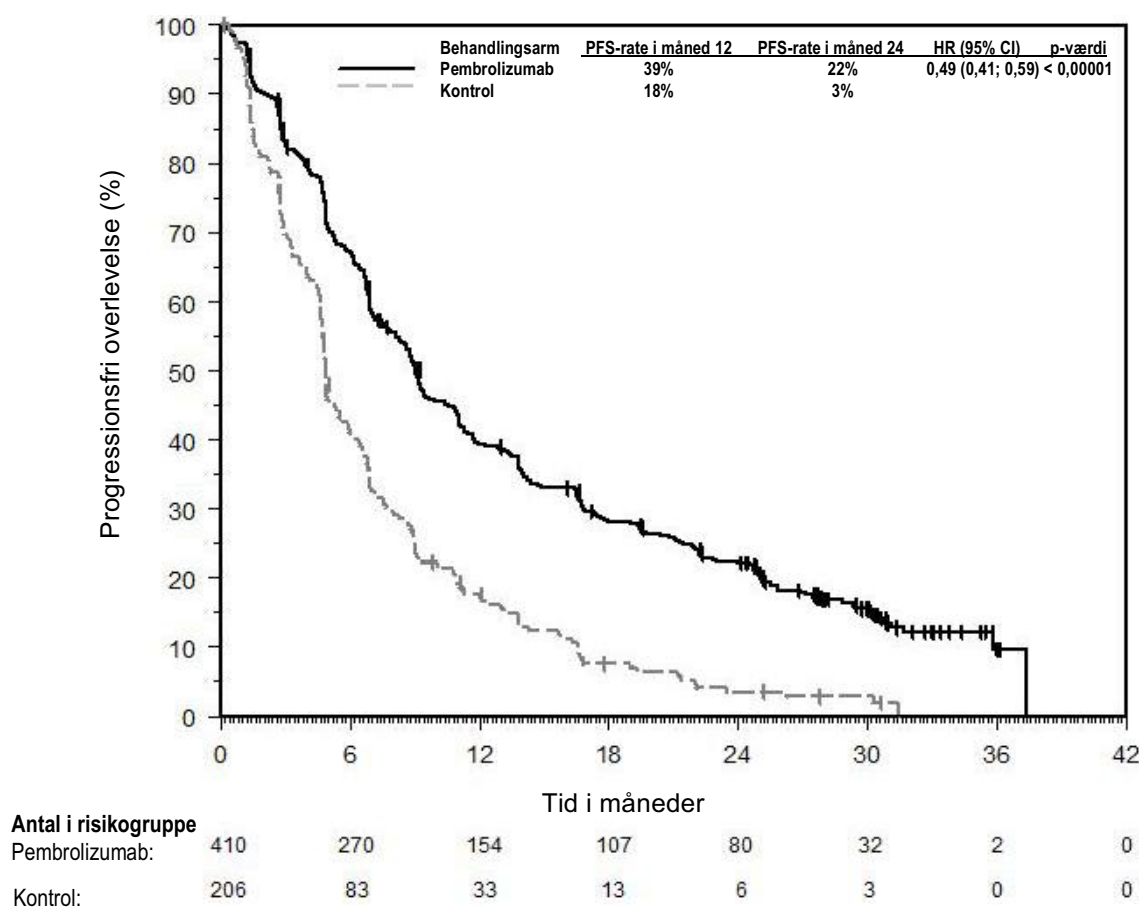
Figur 14: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-189 (*intent to treat*-population)



Antal i risikogruppe

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

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-189 (intent to treat-population)



Der blev udført en analyse i KEYNOTE-189 hos patienter, som havde PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab-kombination: n=127 (31%) versus kemoterapi: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab-kombination: n=128 (31%) versus kemoterapi: n=58 (28%)] eller TPS ≥ 50% [pembrolizumab-kombination: n=132 (32%) versus kemoterapi: n=70 (34%)] (se tabel 17).

Tabel 17: Effektræsultater ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-189*

Endepunkt	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi
	TPS < 1%		TPS 1 til 49%		TPS ≥ 50%	
HR [†] for OS (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
HR [†] for PFS (95% CI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Baseret på den endelige analyse

† Hazard ratio (pembrolizumab kombinationsbehandling sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

Ved den endelige analyse var i alt 57 NSCLC-patienter ≥ 75 år inkluderet i KEYNOTE-189-studiet (35 i kombinationsbehandlingen med pembrolizumab og 22 i kontrolgruppen). En HR = 1,54 [95% CI 0,76; 3,14] for OS og HR = 1,12 [95% CI 0,56; 2,22] for PFS for kombinationsbehandlingen med pembrolizumab versus kemoterapi blev rapporteret i denne studiesubgruppe. Data vedrørende pembrolizumabs virkning i kombination med platinbaseret kemoterapi er begrænset i denne patientpopulation.

KEYNOTE-407: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos behandlingsnaive patienter med planocellulær NSCLC

Pembrolizumabs virkning i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel blev undersøgt i KEYNOTE-407, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie. De vigtigste inklusionskriterier var metastatisk planocellulær NSCLC, uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus, og ingen tidligere systemisk behandling for metastatisk sygdom. Patienter med autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for de seneste 2 år; sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva; eller patienter, som havde fået mere end 30 Gy torakal strålebehandling inden for de forudgående 26 uger, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra PD-L1-tumorekspression (TPS < 1% [negativ] *versus* TPS ≥ 1%), investigators valg af paclitaxel eller nab-paclitaxel og geografisk område (Østasien *versus* ikke Østasien). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme med intravenøs infusion:

- Pembrolizumab 200 mg og carboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 i hver 21-dages serie i 4 serier, og paclitaxel 200 mg/m² på dag 1 i hver 21-dages serie i 4 serier eller nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 i hver 21-dages serie i 4 serier, efterfulgt af pembrolizumab 200 mg hver 3. uge. Pembrolizumab blev administreret før kemoterapi på dag 1.
- Placebo og carboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 i hver 21-dages serie i 4 serier og paclitaxel 200 mg/m² på dag 1 i hver 21-dages serie i 4 serier eller nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 i hver 21-dages serie i 4 serier, efterfulgt af placebo hver 3. uge.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte indtil sygdomsprogression i henhold til RECIST 1.1 baseret på BICR-vurdering, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Administration af pembrolizumab var tilladt efter sygdomsprogression i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at patienten havde en klinisk fordel.

Patienterne i placeboarmen blev tilbudt pembrolizumab som monoterapi på tidspunktet for sygdomsprogression.

Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 6. uge til og med uge 18, hver 9. uge til og med uge 45 og hver 12. uge derefter.

I alt 559 patienter blev randomiseret. Karakteristika for studiepopulationen var: medianalder på 65 år (interval: 29 til 88); 55% i alderen 65 år eller derover; 81% mænd; 77% kaukasiere; ECOG-performance-status 0 (29%) og 1 (71%); og 8% med behandlede hjernemetastaser ved *baseline*. 35% havde PD-L1-tumorekspression TPS < 1% [negativ]; 19% var østasiater og 60% fik paclitaxel.

De primære resultatomål var OS og PFS (BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. I tabel 18 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 16 og 17 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 14,3 måneder.

Tabel 18: Effektræsultater i KEYNOTE-407

Endepunkt	Pembrolizumab Carboplatin Paclitaxel/nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatin Paclitaxel/nab-paclitaxel n=281
OS*		
Antal (%) patienter med hændelse	168 (60%)	197 (70%)
Median i måneder (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
HR [†] (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-værdi [‡]	0,0006	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	217 (78%)	252 (90%)
Median i måneder (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
HR [†] (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Komplet respons	2,2%	3,2%
Partielt respons	60%	35%
p-værdi [§]	< 0,0001	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% med varighed ≥ 12 måneder [¶]	38%	25%

* I alt 138 patienter (51%), som fik seponeret studiebehandlingen i placebo plus kemoterapiarmen, krydsede over til at få pembrolizumab som monoterapi eller fik en *checkpoint*-hæmmer som efterfølgende behandling

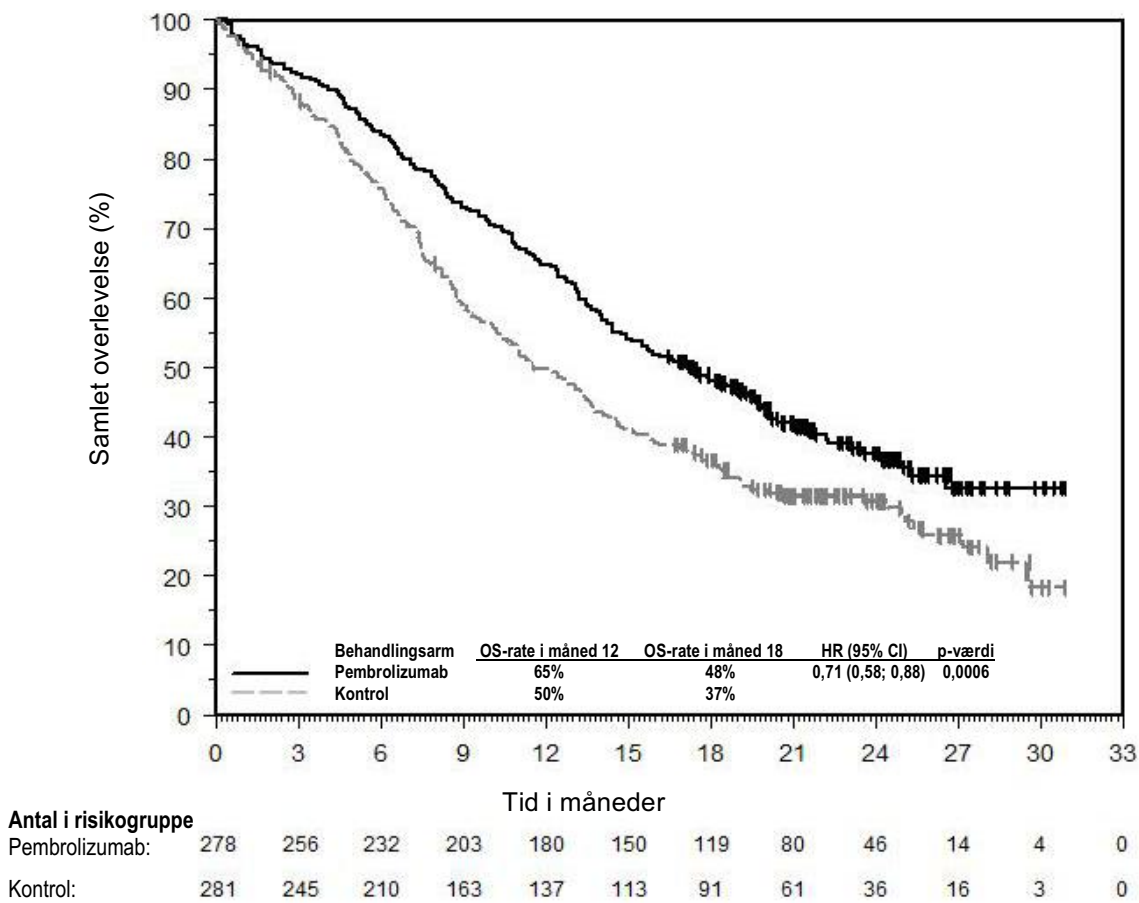
[†] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Baseret på stratificeret log rank-test

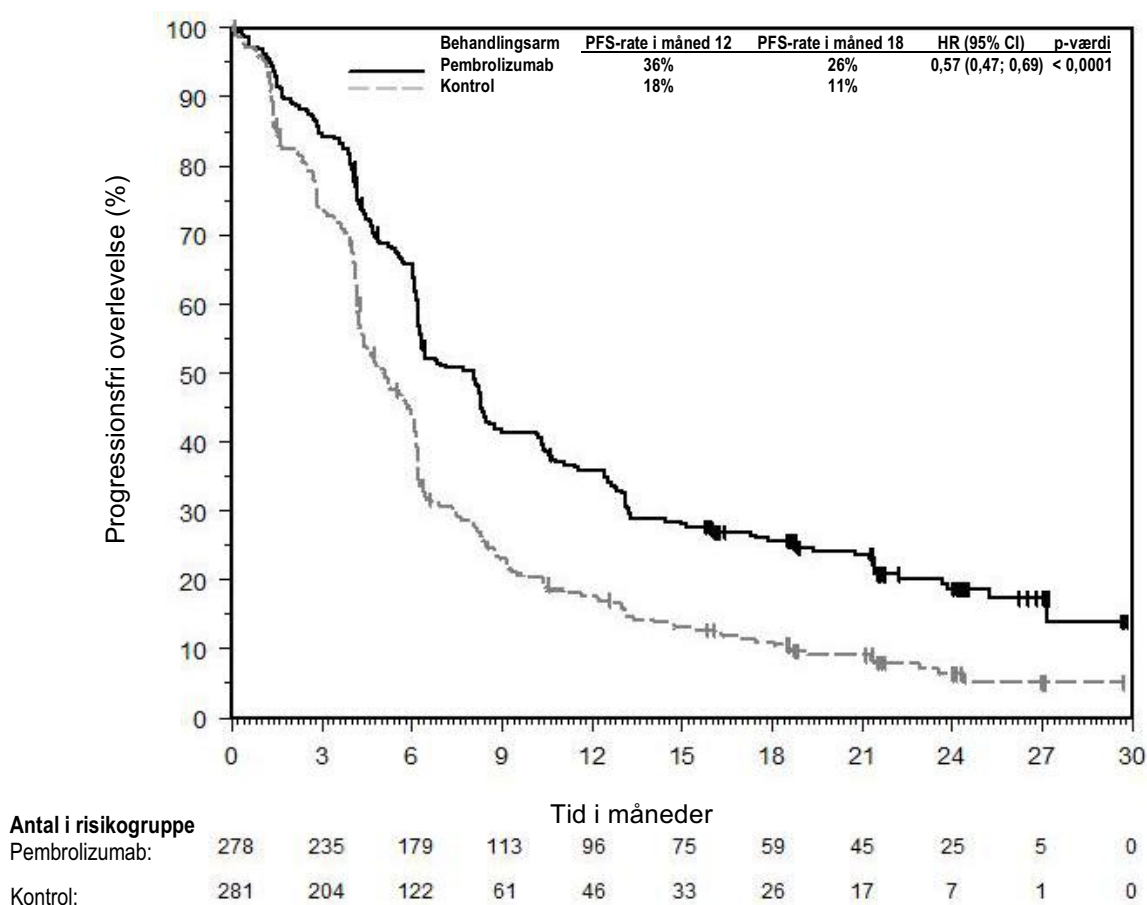
[§] Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden

[¶] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 16: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i KEYNOTE-407



Figur 17: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i KEYNOTE-407



Der blev udført en analyse i KEYNOTE-407 hos patienter, som havde PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab plus kemoterapiarmen: n=95 (34%) *versus* placebo plus kemoterapiarmen: n=99 (35%)], TPS 1% til 49% [pembrolizumab plus kemoterapiarmen: n=103 (37%) *versus* placebo plus kemoterapiarmen: n=104 (37%)] eller TPS ≥ 50% [pembrolizumab plus kemoterapiarmen: n=73 (26%) *versus* placebo plus kemoterapiarmen: n=73 (26%)] (se tabel 19).

Tabel 19: Effekteresultater ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-407*

Endepunkt	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi
	TPS < 1%		TPS 1 til 49%		TPS ≥ 50%	
HR [†] for OS (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
HR [†] for PFS (95% CI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

* Baseret på den endelige analyse

† Hazard ratio (pembrolizumab kombinationsbehandling sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

Ved den endelige analyse var i alt 65 NSCLC-patienter i alderen ≥ 75 år inkluderet i KEYNOTE-407-studiet (34 i kombinationsbehandlingen med pembrolizumab og 31 i kontrolgruppen). En HR=0,81 [95% CI 0,43; 1,55] for OS, en HR=0,61 [95% CI 0,34; 1,09] for PFS, og en ORR på 62% og 45% for kombinationsbehandlingen med pembrolizumab *versus* kemoterapi blev rapporteret i denne studiesubgruppe. Data vedrørende pembrolizumabs virkning i kombination med platinbaseret kemoterapi er begrænset i denne patientpopulation.

KEYNOTE-010: Kontrolleret studie med NSCLC-patienter, der tidligere har været i behandling med kemoterapi

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-010, et åbent, kontrolleret multicenterstudie til behandling af avanceret NSCLC hos patienter, der tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. Patienterne havde PD-L1-ekspression med TPS $\geq 1\%$. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Patienter med EGFR-aktiverende mutationer eller ALK-translokation havde også sygdomsprogression, mens de var i godkendt behandling for disse mutationer inden behandling med pembrolizumab. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få pembrolizumab i en dosis på 2 mg/kg *bw* (n=344) eller 10 mg/kg *bw* (n=346) hver 3. uge eller docetaxel i en dosis på 75 mg/m² hver 3. uge (n=343) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter med autoimmun sygdom, en lidelse, som kræver behandling med immunsuppressiva, og patienter, som havde fået mere end 30 Gy torakal bestråling inden for de forudgående 26 uger, blev ekskluderet fra studiet. Tumorstatus blev vurderet hver 9. uge.

Baseline-karakteristika for denne population inkluderede: medianalder 63 år (42% i alderen 65 år eller derover); 61% mænd; 72% kaukasiere og 21% asiater og henholdsvis 34% og 66% med ECOG-performance-status 0 og 1. Sygdomskarakteristika var planocellulær (21%) og ikke-planocellulær (70%); stadie IIIA (2%); stadie IIIB (7%); stadie IV (91%); stabile hjernemetastaser (15%), og forekomsten af mutationer var EGFR (8%) og ALK (1%). Forudgående behandling inkluderede platinbaseret dublet-regime (100%); patienterne havde fået en (69%) eller to eller flere (29%) behandlingslinjer.

De primære resultatomål var OS og PFS baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed. I tabel 20 opsummeres de vigtigste effektresultater for hele populationen (TPS $\geq 1\%$) og for patienter med TPS $\geq 50\%$, og figur 18 viser Kaplan-Meier-kurverne for OS (TPS $\geq 1\%$) baseret på en endelig analyse med en median opfølgningstid på 42,6 måneder.

Tabel 20: Respons på pembrolizumab 2 eller 10 mg/kg bw hver 3. uge hos tidligere behandlede patienter med NSCLC i KEYNOTE-010

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg bw hver 3. uge	Pembrolizumab 10 mg/kg bw hver 3. uge	Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uge
TPS ≥ 1%			
Antal patienter	344	346	343
OS			
Antal (%) patienter med hændelse	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
HR* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-værdi [†]	0,00128	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Antal (%) patienter med hændelse	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
HR* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-værdi [†]	0,065	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objektiv responsrate[‡]			
ORR % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Komplet respons	2%	3%	0%
Partielt respons	18%	18%	9%
Responsvarighed^{‡,§}			
Median i måneder (interval)	Ikke nået (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% igangværende [¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Antal patienter	139	151	152
OS			
Antal (%) patienter med hændelse	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
HR* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-værdi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Antal (%) patienter med hændelse	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
HR* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-værdi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Objektiv responsrate[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Komplet respons	4%	4%	0%
Partielt respons	27%	28%	9%
Responsvarighed^{‡,§}			
Median i måneder (interval)	Ikke nået (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% igangværende [¶]	55%	47%	8%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med docetaxel) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

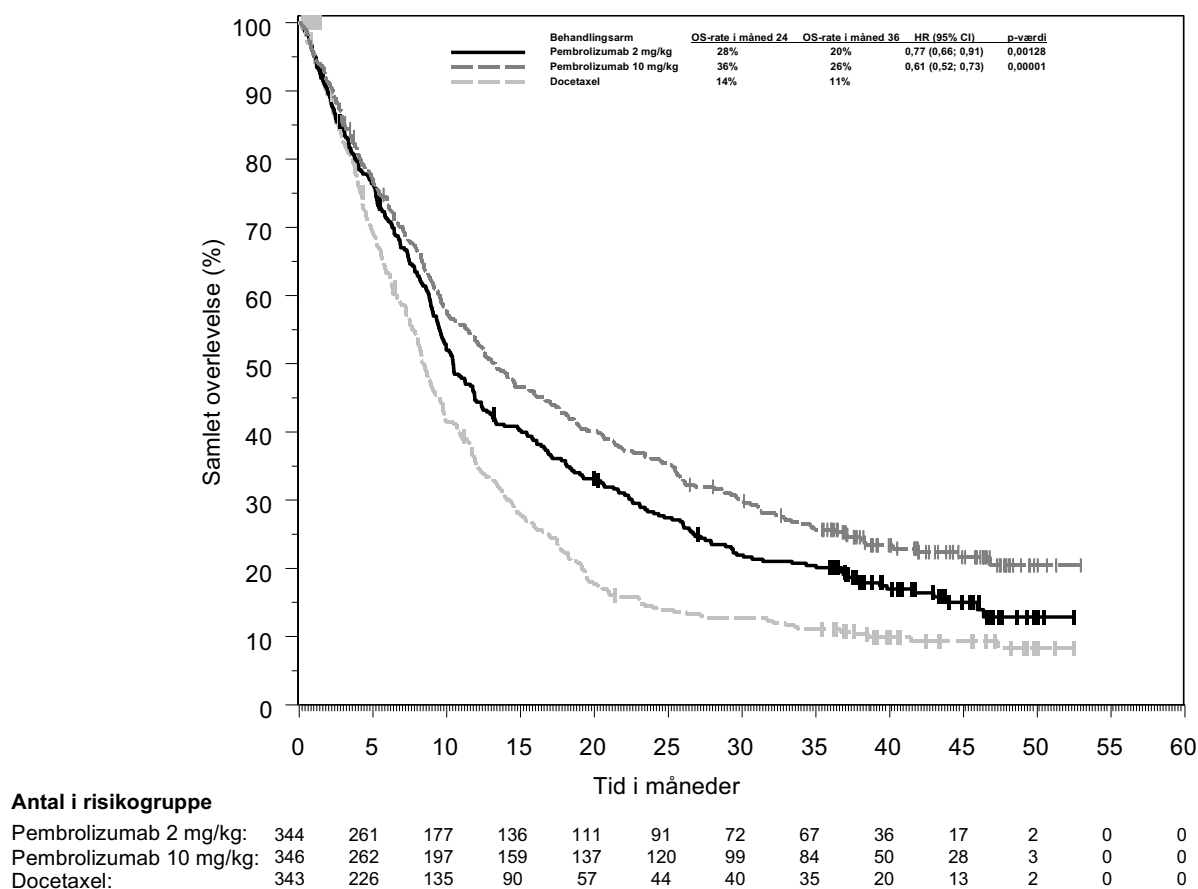
[†] Baseret på stratificeret log rank-test

[‡] BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[§] Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

[¶] Igangværende respons inkluderer alle patienter med respons, som på tidspunktet for analysen, var i live, progressionsfri, ikke initierede ny behandling mod cancer og ikke blev anset for være *lost to follow-up*

Figur 18: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-010 (patienter med PD-L1-ekspression TPS $\geq 1\%$, *intent to treat*-population)



Effekteresultaterne var sammenlignelige i armene med 2 mg/kg *bw* og 10 mg/kg *bw* pembrolizumab. Effekteresultaterne for OS var konsistente uanset tumorprøvens alder (nyt væv *versus* arkivvæv) baseret på en sammenligning mellem grupperne.

I analyser af subgrupper viste pembrolizumab en reduceret fordel med hensyn til overlevelse sammenlignet med docetaxel hos patienter, som aldrig havde røget, og hos patienter med EGFR-aktiverende mutationer, der som minimum havde fået platinbaseret kemoterapi og en tyrosinkinasehæmmer. På grund af det lave antal patienter kan der dog ikke drages nogle definitive konklusioner på baggrund af disse data.

Pembrolizumabs virkning og sikkerhed hos patienter, hvis tumorer ikke udtrykker PD-L1, er ikke klarlagt.

Malignt pleuralt mesotheliom

KEYNOTE-483: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos patienter med ubehandlet ikke-resektabelt avanceret eller metastatisk malignt pleuralt mesotheliom (MPM)

Pembrolizumabs virkning i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi blev undersøgt i KEYNOTE-483, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie. De vigtigste inklusionskriterier var ikke-resektabelt avanceret eller metastatisk MPM uden tidligere systemisk behandling for avanceret/metastatisk sygdom. Patienterne blev inkluderet uanset PD-L1-tumorekspression. Patienter med autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for de seneste 3 år, eller sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra histologisk subtype (epiteloid *versus* ikke-epiteloid). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme; al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetrexed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min på dag 1 i hver 21-dages serie i op til 6 serier, efterfulgt af pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=222). Pembrolizumab blev administreret før kemoterapi på dag 1.
- Pemetrexed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min på dag 1 i hver 21-dages serie i op til 6 serier (n=218).

Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression baseret på investigators vurdering i henhold til modificeret RECIST 1.1 for mesotheliom (mRECIST), uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 6. uge i 18 uger og efterfølgende hver 12. uge.

Hos de 95 patienter med ikke-epiteloid histologi i KEYNOTE-483 var *baseline*-karakteristika: medianalder på 71 år (interval: 48-85 år) med 76% i alderen 65 år eller derover; 83% mænd; 85% kaukasiere, 15% ikke rapporteret eller ukendt; 1% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere og henholdsvis 44% og 56% med ECOG-performance-status 0 eller 1.

Det primære resultatmål var OS. Yderligere resultatmål var PFS, ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til mRECIST. Studiet viste i den samlede population en statistisk signifikant forbedring i OS [HR 0,79; 95% CI 0,64; 0,98; p-værdi 0,0162] og PFS [HR 0,80; 95% CI 0,65; 0,99; p-værdi 0,0194] ved den endelige analyse og ORR [52% (95% CI 45; 59) *versus* 29% (95% CI 23; 35); p-værdi < 0,00001] ved interimanalysen hos patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med patienter randomiseret til kemoterapi alene. I tabel 21 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 19 og 20 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 9,8 måneder (interval: 0,9 til 60,3 måneder) hos patienter med ikke-epiteloidt malignt pleuralt mesotheliom.

Tabel 21: Effektresultater i KEYNOTE-483 for patienter med ikke-epiteloidt malignt pleuralt mesotheliom

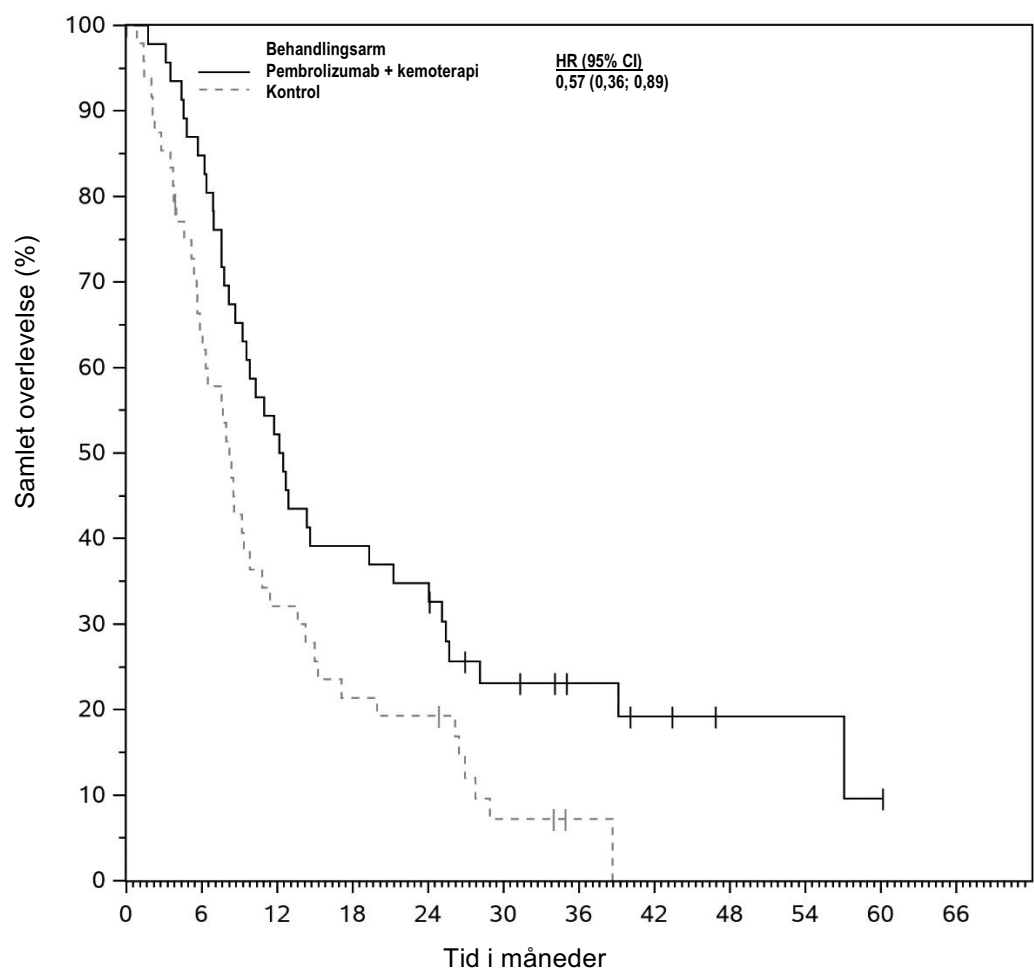
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi (n=46)	Pemetrexed + platinbaseret kemoterapi (n=49)
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	37 (80%)	44 (90%)
HR* (95% CI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Median i måneder† (95% CI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	36 (78%)	38 (78%)
HR* (95% CI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Median i måneder† (95% CI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Objektiv responsrate		
ORR % (95% CI)‡	41% (27; 57)	6% (1; 17)
Responsvarighed†		
Median i måneder (interval)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)

* Baseret på Cox regressionsmodel med Efrons *method of tie handling* med behandling som kovariat

† Fra produktgrænsemotoden (*product-limit method*) (Kaplan-Meier) for censurerede data

‡ Baseret på den eksakte metode for binomiale data

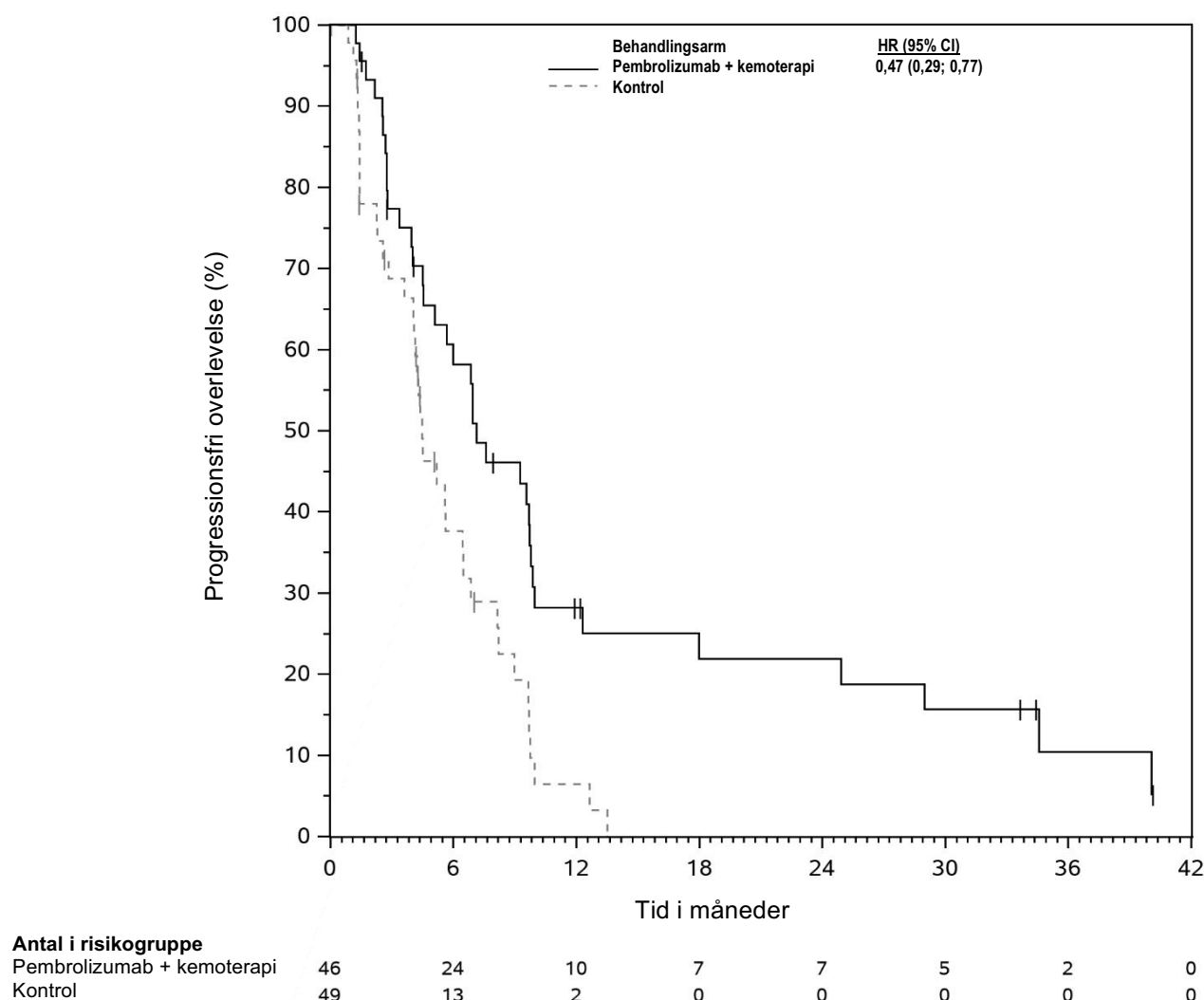
Figur 19: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse hos patienter med ikke-epiteloidt MPM i KEYNOTE-483



Antal i risikogruppe

Pembrolizumab + kemoterapi	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Kontrol	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

Figur 20: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse hos patienter med ikke-epiteloidt MPM i KEYNOTE-483



Klassisk Hodgkins lymfom

KEYNOTE-204: Kontrolleret studie med patienter med recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-204, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret studie med 304 patienter med recidiverende eller refraktært cHL. Patienter med aktiv, ikke-infektøs pneumonitis, en allogen HSCT inden for de seneste 5 år (eller > 5 år, men med symptomer på GVHD), aktiv autoimmun sygdom, en lidelse, som krævede immunsuppression, eller en aktiv infektion, der krævede systemisk behandling, var uegnede til at deltage i studiet. Randomisering blev stratificeret ud fra forudgående ASCT (ja *versus* nej) og sygdomsstatus efter frontlinjebehandling (primær refraktær sygdom *versus* recidiverende sygdom mindre end 12 måneder efter afsluttet behandling *versus* recidiverende sygdom 12 måneder eller derover efter afsluttet behandling). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de følgende behandlingsarme:

- Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge.
- Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg *bw* intravenøst hver 3. uge.

Patienterne fik pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge indtil uacceptabel toksicitet eller dokumenteret sygdomsprogression eller i maksimalt 35 serier. På nuværende tidspunkt foreligger der begrænsede data vedrørende responsvarighed efter seponering af pembrolizumab ved serie 35. Respons blev vurderet hver 12. uge med første planlagte vurdering efter *baseline* i uge 12.

Hos de 304 patienter i KEYNOTE-204 var der en undergruppe bestående af 112 patienter, som havde oplevet svigt af en transplantation før inklusion, og 137, som havde oplevet svigt med 2 eller flere forudgående behandlinger og var uegnede til ASCT på inklusionstidspunktet. *Baseline*-karakteristika for disse 249 patienter var: medianalder 34 år (11% i alderen 65 år eller derover); 56% mænd; 80% kaukasiere og 7% asiater og henholdsvis 58% og 41% med ECOG-performance-status 0 og 1. Ca. 30% var refraktære over for frontlinje-kemoterapi, og ~ 45% havde forudgående gennemgået ASCT. Nodulær sklerose var den mest repræsenterede histologiske undertype af cHL (~ 81%) og udbredt sygdom, B-symptomer og knoglemarvsinvolvering var til stede hos henholdsvis ca. 21%, 28% og 4% af patienterne.

Det primære resultatomål var PFS, og det sekundære resultatomål var ORR, begge blev baseret på BICR-vurdering i henhold til IWG (*International Working Group*)-kriterierne revideret i 2007. Det supplerende primære resultatomål, OS, blev ikke vurderet formelt på tidspunktet for analysen. I ITT-populationen var den mediane opfølgningstid for de 151 patienter, som blev behandlet med pembrolizumab, 24,9 måneder (interval: 1,8 til 42,0 måneder). Den initiale analyse resulterede i en HR for PFS på 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88) med en ensidet p-værdi på 0,0027. ORR var 66% for pembrolizumab sammenlignet med 54% for standardbehandling med en p-værdi på 0,0225. I tabel 22 opsummeres effektresultaterne i undergruppen. Effektresultaterne i denne undergruppe var sammenlignelige med ITT-populationen. Kaplan-Meier-kurven for PFS for denne undergruppe er vist i figur 21.

Tabel 22: Effektresultater hos cHL-patienter, som havde oplevet svigt af en transplantation før inklusion eller som havde oplevet behandlingssvigt med 2 eller flere forudgående behandlinger og var uegnede til ASCT i KEYNOTE-204

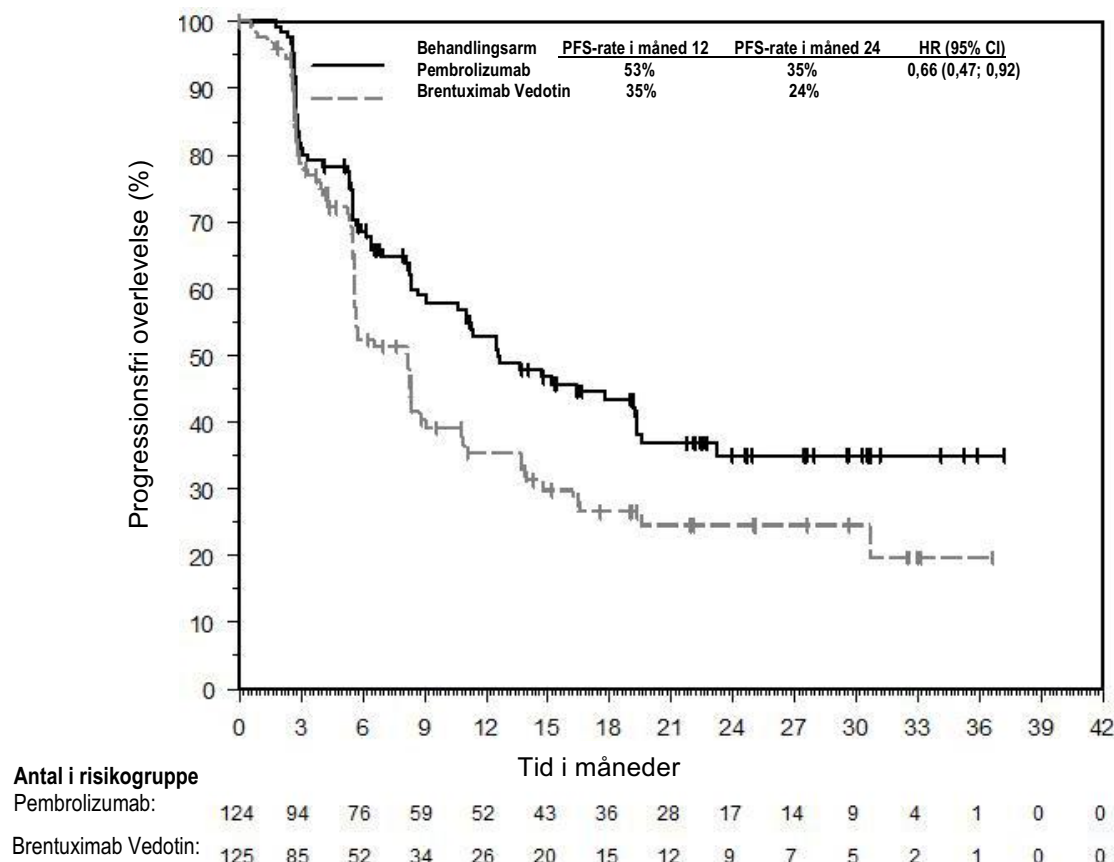
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg bw hver 3. uge n=125
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	68 (55%)	75 (60%)
HR* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Median i måneder (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektiv responsrate		
ORR [‡] % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Komplet respons	27%	22%
Partielt respons	39%	33%
Stabil sygdom	12%	23%
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Antal (% [¶]) patienter med varighed ≥ 6 måneder	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Antal (% [¶]) patienter med varighed ≥ 12 måneder	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Baseret på patienter med bedst samlet respons, der er komplet eller partielt respons

[¶] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 21: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm hos cHL-patienter, som havde oplevet svigt af en transplantation før inklusion eller som havde oplevet svigt med 2 eller flere forudgående behandlinger og var uegnede til ASCT i KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013: Åbne studier med patienter med recidiverende eller refraktært cHL

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013, to åbne multicenterstudier hos 241 patienter med cHL. Disse studier indrullerede patienter, som havde oplevet svigt af ASCT og svigt af behandling med BV; som var uegnede til ASCT, da de ikke var i stand til at opnå komplet eller partiel remission efter salvage-kemoterapi og havde oplevet svigt af behandling med BV; eller som havde oplevet svigt af ASCT og ikke havde fået BV. 5 forsøgspersoner var uegnede til ASCT af andre årsager end behandlingssvigt efter salvage-kemoterapi. Begge studier inkluderede patienter uanset PD-L1-ekspression. Patienter med aktiv, ikke-infektøs pneumonitis, allogen transplantation inden for de seneste 5 år (eller > 5 år, men med GVHD), aktiv autoimmun sygdom eller en lidelse, som nødvendiggjorde behandling med immunsuppressiva, var uegnede til at deltage i begge studier. Patienterne fik pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=210; KEYNOTE-087) eller 10 mg/kg *bw* hver 2. uge (n=31; KEYNOTE-013) indtil uacceptabel toksicitet eller dokumenteret sygdomsprogression.

Hos patienterne i KEYNOTE-087 var *baseline*-karakteristika: medianalder 35 år (9% ≥ 65 år); 54% mænd; 88% kaukasiere; og henholdsvis 49% og 51% havde ECOG-performance-status 0 og 1. Det mediane antal forudgående behandlingslinjer for cHL var 4 (1-12). 81% var refraktære over for mindst en forudgående behandling, inklusive 34%, som var refraktære over for førstelinjebehandling. 61% af patienterne havde gennemgået ASCT, 38% var uegnede til transplantation; 17% havde ikke tidligere fået brentuximab vedotin; og 37% af patienterne havde tidligere fået strålebehandling. Sygdomsundergrupperne var 81% nodulær sklerose, 11% blandet cellularitet, 4% lymfocytrig og 2% lymfocytfattig.

Hos patienterne i KEYNOTE-013 var *baseline*-karakteristika: medianalder 32 år (7% ≥ 65 år), 58% mænd, 94% kaukasiere; og 45% og 55% havde henholdsvis ECOG-performance-status 0 og 1. Det mediane antal forudgående behandlingslinjer for cHL var 5 (2-15). 84% var refraktære over for mindst en

forudgående behandling, inklusive 35%, som var refraktære over for førstelinjebehandling. 74% af patienterne havde gennemgået ASCT, 26% var uegnede til transplantation, og 45% af patienterne havde tidligere fået strålebehandling. Sygdomsundergrupperne var 97% nodulær sklerose og 3% blandet cellularitet.

De primære resultatmål objektiv responsrate (ORR) og komplet remissionsrate (CRR) blev baseret på BICR-vurdering i henhold til IWG-kriterierne fra 2007. Sekundære resultatmål var responsvarighed, PFS og OS. Respons blev vurderet i henholdsvis hver 12. (KEYNOTE-087) og hver 8. uge (KEYNOTE-013) med den første planlagte vurdering efter *baseline* i uge 12. De vigtigste effektresultater opsummeres i tabel 23.

Tabel 23: Effekresultater i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. uge n=31
Objektiv responsrate‡		
ORR % (95% CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Komplet remission	28%	19%
Partiel remission	44%	39%
Responsvarighed‡		
Median i måneder (interval)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Ikke nået (0,0+; 45,6+)¶
% med varighed ≥ 12 måneder	59%#	70% ^b
% med varighed ≥ 24 måneder	45% ^β	---
% med varighed ≥ 60 måneder	25% ^à	---
Tid til respons		
Median i måneder (interval)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	59 (28%)	6 (19%)
12-måneders OS-rate	96%	87%
24-måneders OS-rate	91%	87%
60-måneders OS-rate	71%	---

* Median opfølgningstid på 62,9 måneder

† Median opfølgningstid på 52,8 måneder

‡ BICR-vurdering i henhold til IWG-kriterierne fra 2007 ud fra PET/CT-scanninger

§ Baseret på patienter (n=150) med et respons ud fra uafhængig vurdering

¶ Baseret på patienter (n=18) med et respons ud fra uafhængig vurdering

Baseret på Kaplan-Meier-estimering; inkluderer 62 patienter med respons på 12 måneder eller længere

^b Baseret på Kaplan-Meier-estimering; inkluderer 7 patienter med respons på 12 måneder eller længere

^β Baseret på Kaplan-Meier-estimering; inkluderer 37 patienter med respons på 24 måneder eller længere

^à Baseret på Kaplan-Meier-estimering; inkluderer 4 patienter med respons på 60 måneder eller længere

Virkning hos ældre patienter

Alt i alt blev 46 cHL-patienter ≥ 65 år behandlet med pembrolizumab i studierne KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 og KEYNOTE-204. Data fra disse patienter er for begrænsede til at kunne drage konklusioner om virkning for denne population.

Urotelialt karcinom

KEYNOTE-905: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling med enfortumab vedotin til neoadjuverende og adjuverende behandling af patienter med MIBC, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi

Pembrolizumabs virkning i kombination med enfortumab vedotin som neoadjuverende behandling og fortsat efter radikal cystektomi som adjuverende behandling blev undersøgt i KEYNOTE-905, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med MIBC. De vigtigste inklusionskriterier var tidligere ubehandlet cT2-T4aN0M0 eller cT1-T4aN1M0 MIBC hos patienter, som var uegnede til eller afslog cisplatinbaseret kemoterapi og var egnede til radikal cystektomi (RC) og

bækkenlymfeknudedissektion (PLND), uanset PD-L1-status. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, eller sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin, neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab som monoterapi, eller RC og PLND alene. Randomiseringen blev stratificeret ud fra tumorstadiet (T2N0 *versus* T3/T4aN0 *versus* T1-T4aN1), cisplatin-egnethed (cisplatin-uegnet *versus* cisplatin-egnet, men afslog) og geografisk område (USA *versus* EU *versus* resten af verden). Karakteristika for studiepopulationen og vurdering af virkning blev baseret på de følgende behandlingsarme; al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion.

- Pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin (n=170): neoadjuverende pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie i 3 serier. Efter RC og PLND: Adjuverende pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 i hver 21-dages serie i 14 serier og adjuverende enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie i 6 serier.
- RC og PLND alene (n=174).

Behandlingen fortsatte indtil fuldførelse af studiemedicinen, sygdomsprogression, der udelukkede RC og PLND, gennemgik ikke eller afslog RC og PLND, sygdomsrecidiv i den adjuverende fase eller uacceptabel toksicitet. Vurdering af tumorstatus blev udført ved *baseline*, inden for 5 uger forud for RC og PLND, og 6 uger efter radikal cystektomi. Efter RC og PLND: Vurdering af tumorstatus blev udført hver 12. uge op til 2 år og efterfølgende hver 24. uge.

Karakteristika for studiepopulationen var: medianalder på 73 år; 78% mænd; og 78% kaukasiere; 47% havde CPS ≥ 10 og 51% havde CPS < 10 ; 86% havde ECOG-performance-status 0-1 og 14% havde ECOG-performance-status 2; 18% havde T2N0, 77% T3/T4aN0 og 5% T1-T4aN1. 41% af patienterne havde creatinin-clearance ved *baseline* på ≥ 60 ml/min, 59% havde < 60 ml/min, men henholdsvis ≥ 30 ml/min og 0,3% havde < 30 ml/min. 91% af patienterne havde urotelialt karcinom histologi; 4% urotelialt karcinom med planocellulær differentiering, 3% havde urotelialt karcinom med kirtel-differentiering og 2% havde urotelialt karcinom med anden variant histologi.

I alt 149 (88%) patienter i armen med pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin og 156 (90%) patienter i armen med RC og PLND alene gennemgik radikal cystektomi.

Det primære resultatmål var EFS baseret på BICR-vurdering. Yderligere resultatmål var pCR-rate baseret på BICR-vurdering og OS. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i EFS, OS og pCR hos patienter behandlet med neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin sammenlignet med RC og PLND alene. Den mediane opfølgningstid for patienter randomiseret til behandling med pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin var 20,4 måneder (interval: 1,4-52,6 måneder). I tabel 24 opsummeres de vigtigste effektresultater. Figur 22 og 23 viser Kaplan-Meier-kurver for EFS og OS.

Tabel 24: Effektræsultater i KEYNOTE-905

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge i kombination med enfortumab vedotin n=170	RC og PLND alene n=174
EFS		
Antal patienter med hændelse (%)	48 (28%)	95 (55%)
Median i måneder* (95% CI)	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
HR† (95% CI)	0,40 (0,28; 0,57)	
p-værdi‡	< 0,0001	
OS		
Antal patienter med hændelse (%)	38 (22%)	68 (39%)
Median i måneder* (95% CI)	NR (NR; NR)	41,7 (31,8; NR)
HR† (95% CI)	0,50 (0,33; 0,74)	
p-værdi‡	0,0002	
pCR		
Antal patienter med pCR	97	15
pCR-rate (%), (95% CI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Estimat for behandlingsforskel (%), (95% CI)§	48,3 (39,5; 56,5)	
p-værdi	< 0,0001	

* Baseret på Kaplan-Meier-estimer

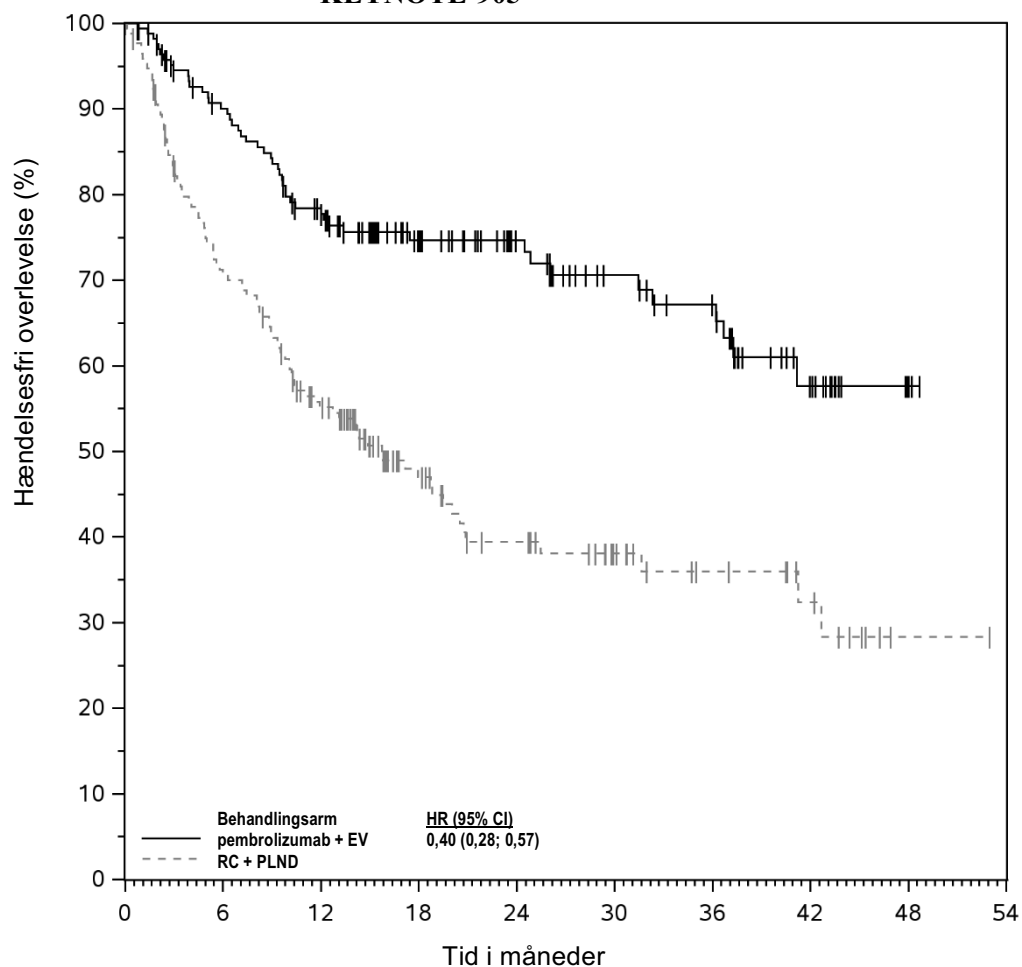
† Baseret på den stratificerede Cox regressionsmodel med Efrons *method of tie handling* med behandling som kovariat

‡ Baseret på stratificeret log rank-test

§ Baseret på den stratificerede Miettinen- og Nurminen-metode

NR = Ikke nået

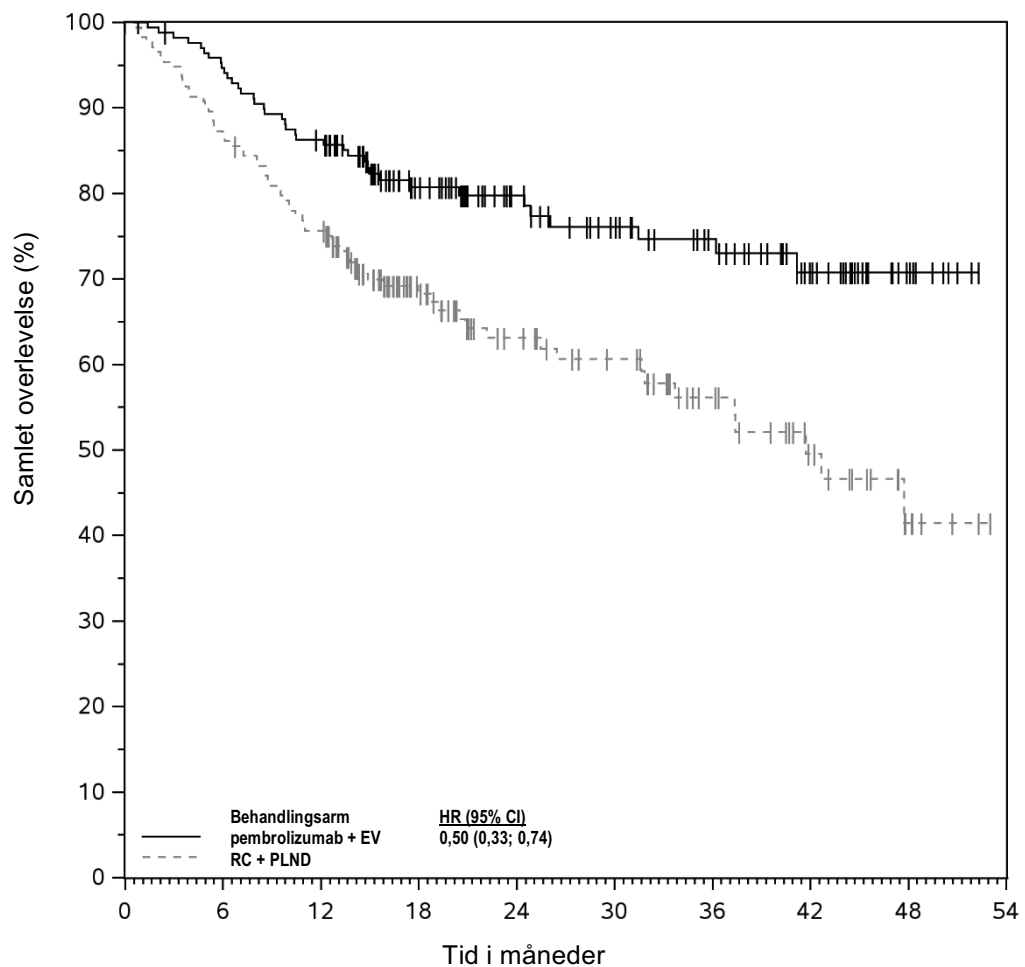
Figur 22: Kaplan-Meier-kurve for hændelsesfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-905



Antal i risikogruppe
Pembrolizumab + EV
RC + PLND

170	140	116	73	56	42	35	16	3	0
174	116	84	48	33	22	14	9	1	0

Figur 23: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-905



Antal i risikogruppe										
Pembrolizumab + EV	170	159	144	94	68	56	45	28	10	0
RC + PLND	174	150	130	75	54	45	30	18	6	0

KEYNOTE-A39: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling med enfortumab vedotin til førstelinjebehandling af ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom

Pembrolizumabs virkning i kombination med enfortumab vedotin blev undersøgt i KEYNOTE-A39, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 886 patienter med ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom. Patienter med autoimmun sygdom eller sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, aktive metastaser i centralnervesystemet, igangværende sensorisk eller motorisk neuropati af grad ≥ 2 , eller ukontrolleret diabetes defineret som hæmoglobin A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ eller HbA1c $\geq 7\%$ med associerede diabetessymptomer, pneumonitis, eller andre former for interstitiel lungesygdom, blev ekskluderet fra studiet. Patienter, som fik neoadjuverende kemoterapi, eller patienter, som fik adjuverende kemoterapi efter cystektomi, blev inkluderet i studiet, hvis recidiv forekom > 12 måneder efter afslutningen af behandlingen. Patienter blev anset for at være uegnede til behandling med cisplatin, hvis de havde mindst ét af følgende kriterier: glomerulær filtrationsrate 30-59 ml/min, ECOG-performance-status ≥ 2 , grad ≥ 2 høretab, eller NYHA-klasse III hjertesvigt. Patienter, som blev randomiseret til armen med gemcitabin og platinbaseret kemoterapi, fik lov til at få vedligeholdelsesbehandling med immunterapi. Randomiseringen blev stratificeret ud af cisplatin-egnethed (egnet eller uegnet), PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10 eller CPS < 10 bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen), og levermetastaser (tilstede eller fraværende). Patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme; al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion:

- Pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie.
- Gemcitabin 1.000 mg/m² på dag 1 og 8 og investigators valg af cisplatin 70 mg/m² eller carboplatin (AUC 4,5 eller 5 mg/ml/min i henhold til lokale retningslinjer) på dag 1 i hver 21-dages serie.

Behandling med pembrolizumab og enfortumab vedotin fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1, uacceptabel toksicitet, eller for pembrolizumab i maksimalt 35 serier (op til ca. 2 år). Vurdering af tumorstatus blev udført hver 9. uge i 18 måneder og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt 886 patienter med urotelialt karcinom var *baseline*-karakteristika: medianalder på 69 år; 77% mænd og 67% kausasiere. 95% havde M1-sygdom, og 5% havde M0-sygdom. 73% havde en primær tumor i de nedre urinveje og 27% i de øvre urinveje. 54% var egnede til behandling med cisplatin, 58% havde PD-L1 CPS ≥ 10 , og 72% havde viscerale metastaser, inklusive 22% med levermetastaser. 20% havde normal nyrefunktion, og henholdsvis 37%, 41% og 2% var karakteriseret ved let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. 97% havde ECOG-performance-status 0-1 og 3% havde ECOG-performance-status 2. 85% havde transitionel celle karcinom (TCC) histologi, 2% havde TCC med anden histologi og 6% havde TCC med planocellulær differentiering. 32% af patienterne i armen med gemcitabin og platinbaseret kemoterapi fik vedligeholdelsesbehandling med immunterapi.

De primære resultatomål var PFS baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1 og OS. De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1 og tid til smerteprogredion (*time to pain progression*, TTPP).

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS, PFS og ORR hos patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin sammenlignet med patienter randomiseret til gemcitabin og platinbaseret kemoterapi.

Den mediane opfølgningstid for 442 patienter, der blev behandlet med pembrolizumab og enfortumab vedotin, var 17,3 måneder (interval: 0,3 til 37,2 måneder). De vigtigste effektresultater er opsummeret i tabel 25 og i figur 24 og 25.

Tabel 25: Effekresultater i KEYNOTE-A39

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3 uge i kombination med Enfortumab vedotin n=442	Gemcitabin + platinbaseret kemoterapi med eller uden vedligeholdelsesbehandling med immunterapi n=444
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	133 (30%)	226 (51%)
Median i måneder (95% CI)	31,5 (25,4; NR)	16,1 (13,9; 18,3)
HR* (95% CI)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-værdi†	< 0,00001	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	223 (50%)	307 (69%)
Median i måneder (95% CI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
HR* (95% CI)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-værdi†	< 0,00001	
Objektiv responsrate‡		
ORR§ % (95% CI)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
p-værdi¶	< 0,00001	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	NR (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-regressionsmodel

† Tosidet p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

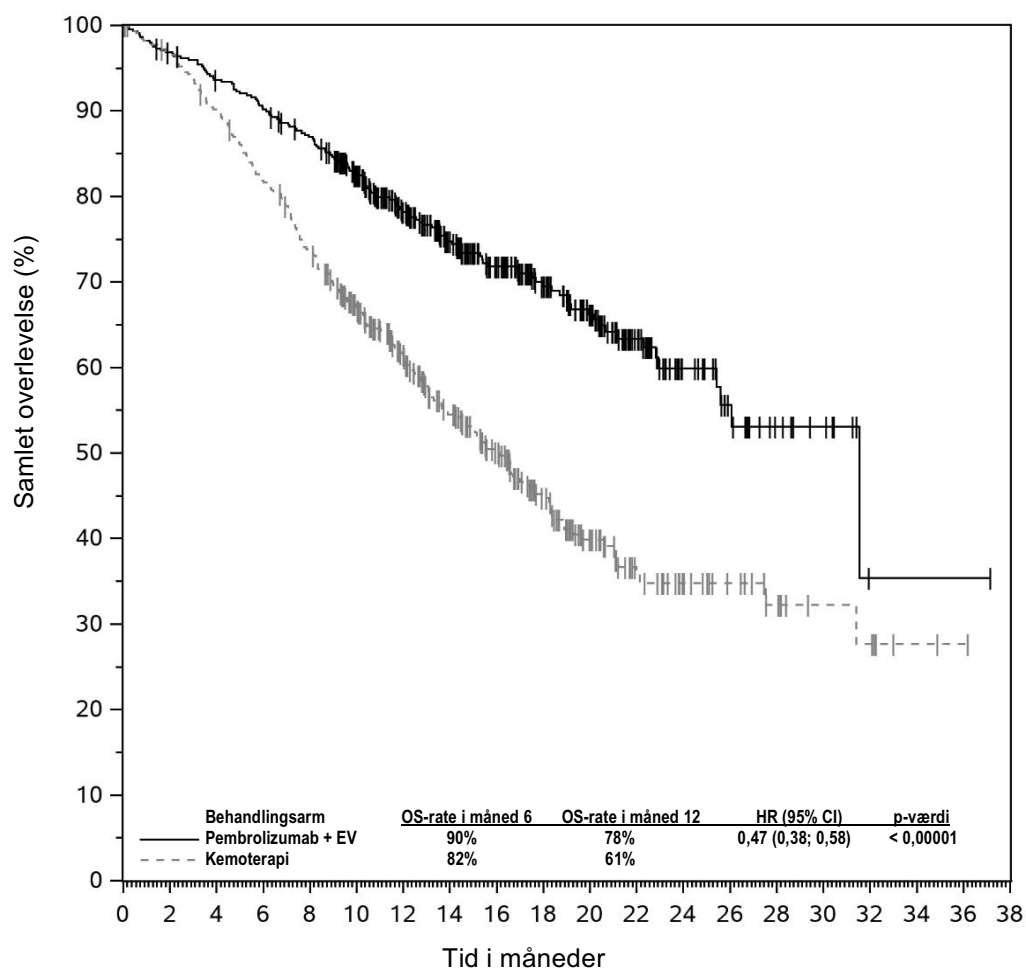
‡ Inkluderer kun patienter med målbar sygdom ved *baseline*

§ Baseret på patienter med bedst samlet respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

¶ Tosidet p-værdi baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-test stratificeret ud fra PD-L1-ekspression, cisplatin-egnethed og levermetastaser

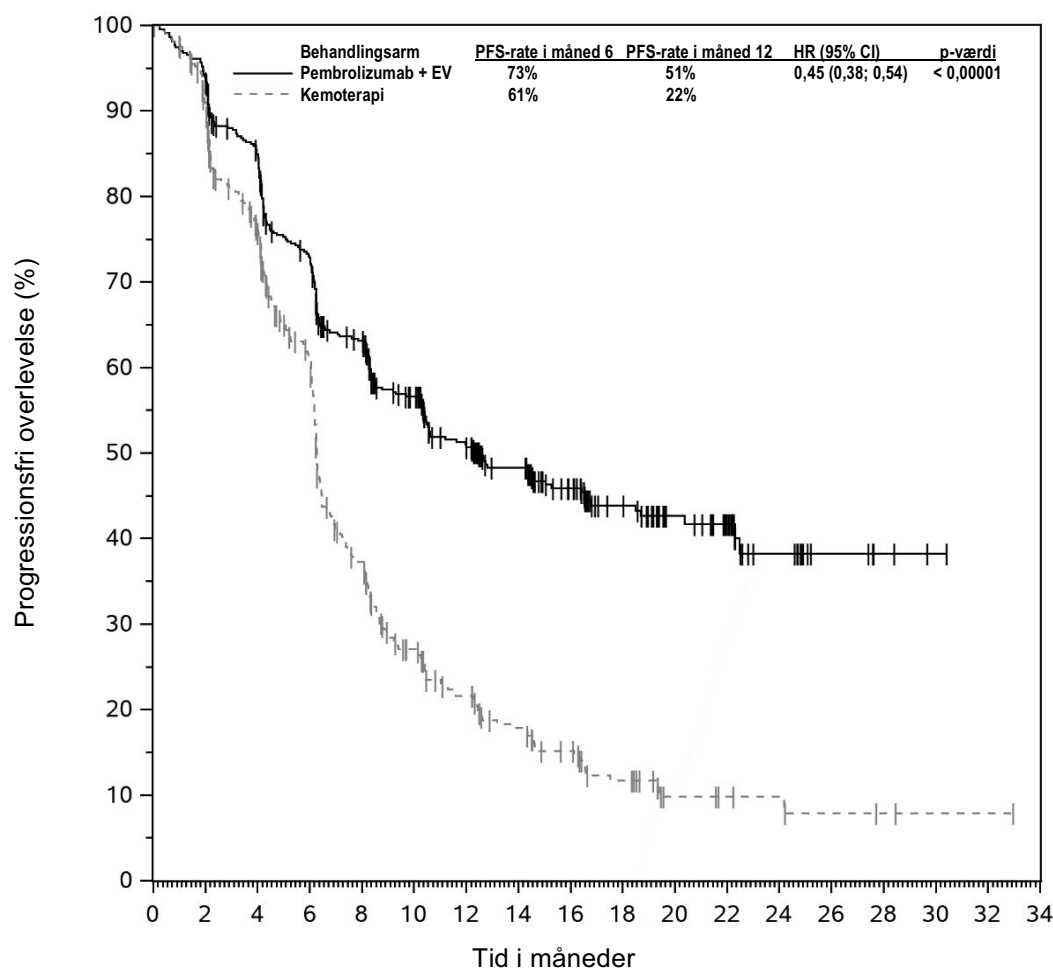
NR = Ikke nået

Figur 24: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i KEYNOTE-A39



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

Figur 25: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i KEYNOTE-A39



Antal i risikogruppe																			
Pembrolizumab + EV	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1	0		
Kemoterapi	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1	0	

KEYNOTE-045: Kontrolleret studie med patienter med urotelialt karcinom, som tidligere har fået platin-baseret kemoterapi

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i KEYNOTE-045, et åbent, randomiseret (1:1), kontrolleret multicenterstudie til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos patienter med sygdomsprogression ved eller efter platinbaseret kemoterapi. Patienterne skal have fået et *first line* platinbaseret regime for lokalt avanceret/metastatisk sygdom eller som neoadjuvant/adjuvant behandling med tilbagevenden/progression ≤ 12 måneder efter afsluttet behandling. Patienterne blev randomiseret (1:1) til at få pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=270) eller investigators valg af en hvilken som helst af følgende kemoterapi-regimer, der alle gives intravenøst hver 3. uge (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84) eller vinflunin 320 mg/m² (n=87). Patienterne blev behandlet med pembrolizumab indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Behandlingen kunne fortsætte efter sygdomsprogression, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator mente, at patienten havde en klinisk fordel. Patienter uden sygdomsprogression kunne behandles i op til 24 måneder. Patienter med autoimmun sygdom, en medicinsk tilstand som krævede behandling med immunsuppressiva, og patienter som tidligere havde fået mere end 2 omgange systemisk kemoterapi mod metastatisk urotelialt karcinom blev ekskluderet fra studiet. Patienter med ECOG-performance-status på 2 skulle have et hæmoglobinniveau på ≥ 10 g/dl, måtte ikke have levermetastaser og måtte have fået den sidste dosis af det seneste tidligere kemoterapieregime ≥ 3 måneder før inklusion. Vurdering af tumorstatus blev foretaget 9 uger efter første dosis, derefter hver 6. uge i det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 542 randomiserede patienter i KEYNOTE-045 var *baseline*-karakteristika følgende: median alder 66 år (interval: 26 til 88), 58% i alderen 65 år eller derover; 74% mænd; 72% hvide og 23% asiater; 56% havde ECOG-performance-status på 1, og 1% havde ECOG-performance-status på 2; og 96% havde M1 sygdom, og 4% havde M0 sygdom. 87% af patienterne havde viscerale metastaser, herunder 34% med levermetastaser. 86% havde en primær tumor i de nedre urinveje, og 14% havde en primær tumor i de øvre urinveje. 15% af patienterne havde sygdomsprogression efter tidligere platinbaseret neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi. 21% havde tidligere fået 2 systemiske regimer til behandling af metastaser. 76% af patienterne havde tidligere fået cisplatin, 23% havde tidligere fået carboplatin, og 1% var blevet behandlet med andre platinbaserede regimer.

De primære resultatmål var OS og PFS baseret på BICR i henhold til RECIST v 1.1. De sekundære resultatmål var ORR (baseret på BICR i henhold til RECIST v 1.1) og responsvarighed. I tabel 26 opsummeres de vigtigste effektresultater for ITT-populationen ved den endelige analyse. Kaplan-Meier-kurven baseret på den endelige analyse for OS er vist i figur 26. Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i OS og ORR for patienter, der var randomiseret til pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab og kemoterapi med hensyn til PFS.

Tabel 26: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uge hos patienter med urotelialt karcinom, der tidligere var blevet behandlet med kemoterapi i KEYNOTE-045

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=270	Kemoterapi n=272
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	200 (74%)	219 (81%)
HR* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-værdi [†]	< 0,001	
Median i måneder (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Antal (%) patienter med hændelse	233 (86%)	237 (87%)
HR* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-værdi [†]	0,313	
Median i måneder (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Objektiv responsrate[‡]		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-værdi [§]	< 0,001	
Komplet respons	9%	3%
Partielt respons	12%	8%
Stabil sygdom	17%	34%
Responsvarighed^{‡,¶}		
Median i måneder (interval)	Ikke nået (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Antal (% [#]) patienter med varighed ≥ 6 måneder	46 (84%)	8 (47%)
Antal (% [#]) patienter med varighed ≥ 12 måneder	35 (68%)	5 (35%)

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

[†] Baseret på stratificeret log rank-test

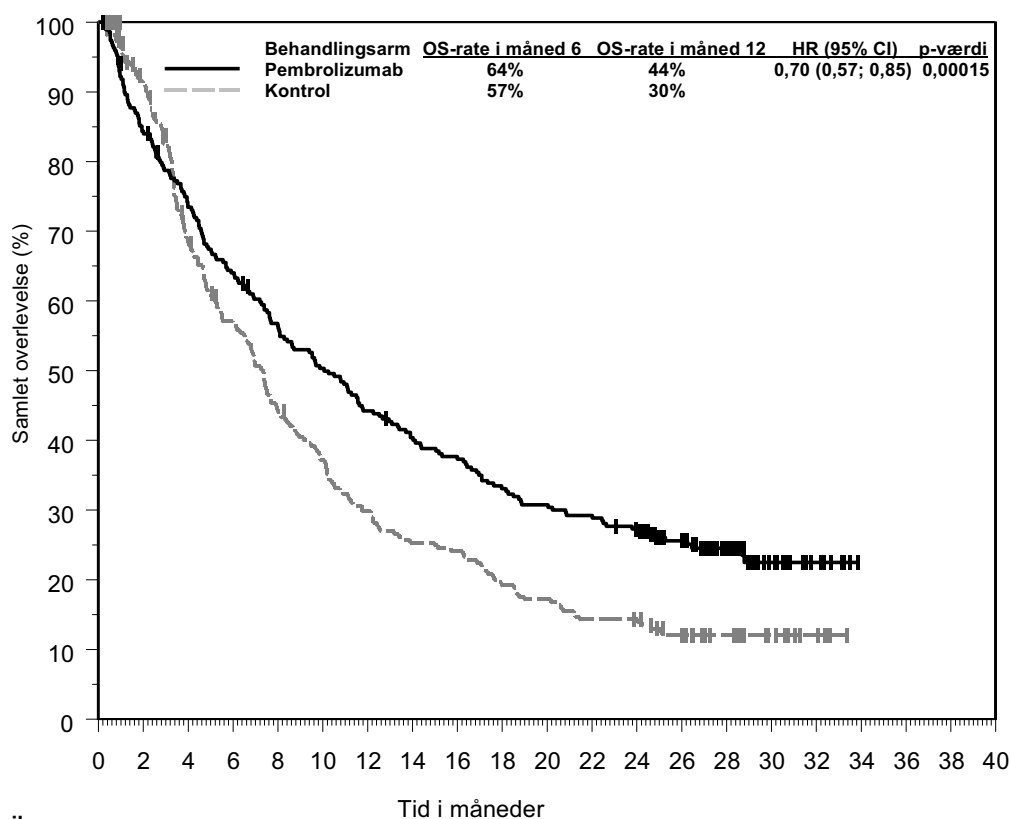
[‡] BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[§] Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden

[¶] Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

[#] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 26: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-045 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Der blev udført en analyse i KEYNOTE-045 hos patienter, der havde PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) versus kemoterapi: n=176 (65%)] eller ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) versus kemoterapi: n=90 (33%)] i både pembrolizumab- og kemoterapi-armene (se tabel 27).

Tabel 27: OS ved PD-L1-ekspression

PD-L1-ekspression	Pembrolizumab	Kemoterapi	
	OS ved PD-L1-ekspression Antal (%) patienter med hændelse*		HR [†] (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)

* Baseret på den endelige analyse

† Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på stratificeret Cox proportional hazard-model

Patient-rapporterede oplysninger (PRO) blev vurderet i henhold til EORTC QLQ-C30. I EORTC QLQ-C30 global helbredstilstand/QoL sås en forlængelse af tiden til forværring hos patienter, der var blevet behandlet med pembrolizumab sammenlignet med investigators valg af kemoterapi (HR 0,70; 95% CI 0,55-0,90). I løbet af 15 ugers opfølgning opnåede patienter, der var blevet behandlet med pembrolizumab, en stabil global helbredstilstand/QoL, hvorimod de der var blevet behandlet med investigators valg af kemoterapi fik en nedgang i global helbredstilstand/QoL. Disse resultater skal fortolkes i konteksten af det åbne studiedesign og skal derfor fortolkes med forsigtighed.

KEYNOTE-052: Åbent studie med patienter med urotelialt karcinom, der er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-052, et åbent, multicenterstudie til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos patienter, som var uegnede til behandling med cisplatinbaseret kemoterapi. Patienterne fik pembrolizumab i doser på 200 mg hver 3. uge, indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Behandlingen kunne fortsætte efter progression, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator mente, at patienten havde en klinisk fordel. Patienter uden sygdomsprogression kunne behandles i op til 24 måneder. Patienter med autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget 9 uger efter første dosis, derefter hver 6. uge i det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 370 patienter med urotelialt karcinom, som var uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi var *baseline*-karakteristika følgende: median alder 74 år (82% i alderen 65 år eller derover); 77% mænd; og 89% hvide og 7% asiater. 88% havde M1-sygdom, og 12% havde M0-sygdom. 85% af patienterne havde viscerale metastaser, herunder 21% med levermetastaser. Årsager til cisplatin-uegnethed var: creatinin-clearance på < 60 ml/min (50%) ved *baseline*, ECOG-performance-status på 2 (32%), ECOG-performance-status på 2 og creatinin-clearance på < 60 ml/min (9%) ved *baseline* og andre (hjertesvigt klasse III, perifer neuropati grad 2 eller højere og høretab grad 2 eller højere; 9%). 90% af patienterne var behandlingsnaive, og 10% havde tidligere fået adjuvant eller neoadjuvant platinbaseret kemoterapi. 81% havde en primær tumor i den nederste del af urinvejene, og 19% havde en primær tumor i de øvre urinveje.

Det primære resultatmål var ORR baseret på BICR i henhold til RECIST 1.1. De sekundære resultatmål var responsvarighed, PFS og OS. I tabel 28 opsummeres de vigtigste effektresultater for studiepopulationen ved den endelige analyse på basis af en median opfølgningstid på 11,4 måneder (interval: 0,1; 41,2 måneder) for alle patienter.

Tabel 28: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uge hos patienter med urotelialt karcinom, der var uegnede til behandling med cisplatinbaseret kemoterapi i KEYNOTE-052

Endepunkt	n=370
Objektiv responsrate*	
ORR % (95% CI)	29% (24; 34)
Sygdomskontrolrate [†]	47%
Komplet respons	9%
Partielt respons	20%
Stabil sygdom	18%
Responsvarighed	
Median i måneder (interval)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% med varighed ≥ 6 måneder	81% [‡]
Tid til respons	
Median i måneder (interval)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Median i måneder (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
6-måneders PFS-rate	33%
12-måneders PFS-rate	22%
OS	
Median i måneder (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
6-måneders OS-rate	67%
12-måneders OS-rate	47%

* BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[†] Baseret på bedst respons for stabil sygdom eller bedre

[‡] Baseret på Kaplan-Meier-estimering; omfatter 84 patienter med 6 måneders respons eller længere

Der blev udført en analyse i KEYNOTE-052 hos patienter, som havde tumorer, der udtrykte PD-L1 med CPS < 10 (n=251; 68%) eller ≥ 10 (n=110; 30%) (se tabel 29). PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen.

Tabel 29: ORR og OS ved PD-L1-ekspression

Endepunkt	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Objektiv responsrate*		
ORR % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
OS		
Median i måneder (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12-måneders OS-rate	41%	61%

* BICR i henhold til RECIST 1.1

KEYNOTE-361 er et randomiseret, kontrolleret, åbent klinisk fase III-studie af pembrolizumab med eller uden platinbaseret kombineret kemoterapi (dvs. enten cisplatin eller carboplatin med gemcitabin) *versus* kemoterapi som førstelinjebehandling hos forsøgspersoner med avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom. Resultaterne fra KEYNOTE-361 for pembrolizumab i kombination med kemoterapi viste ikke en statistisk signifikant forbedring i PFS baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1 (HR 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p=0,0033), og OS (HR 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; p=0,0407) *versus* kemoterapi alene. I henhold til den præspecificerede hierarkiske rækkefølge for testning kunne der ikke udføres formel testning for statistisk signifikans af pembrolizumab *versus* kemoterapi. De vigtigste effektresultater for pembrolizumab som monoterapi hos de patienter, hvor investigator valgte carboplatin frem for cisplatin

som det bedst egnede valg af kemoterapi, var i overensstemmelse med resultaterne fra KEYNOTE-052. Effekresultaterne hos patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 , var sammenlignelige med resultaterne i den samlede population, hvor carboplatin blev valgt som kemoterapi. Se tabel 30 og figur 27 og 28.

Tabel 30: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uge eller kemoterapi hos patienter med tidligere ubehandlet urotelialt karcinom, hvor investigator valgte carboplatin frem for cisplatin som det bedst egnede valg af kemoterapi i KEYNOTE-361

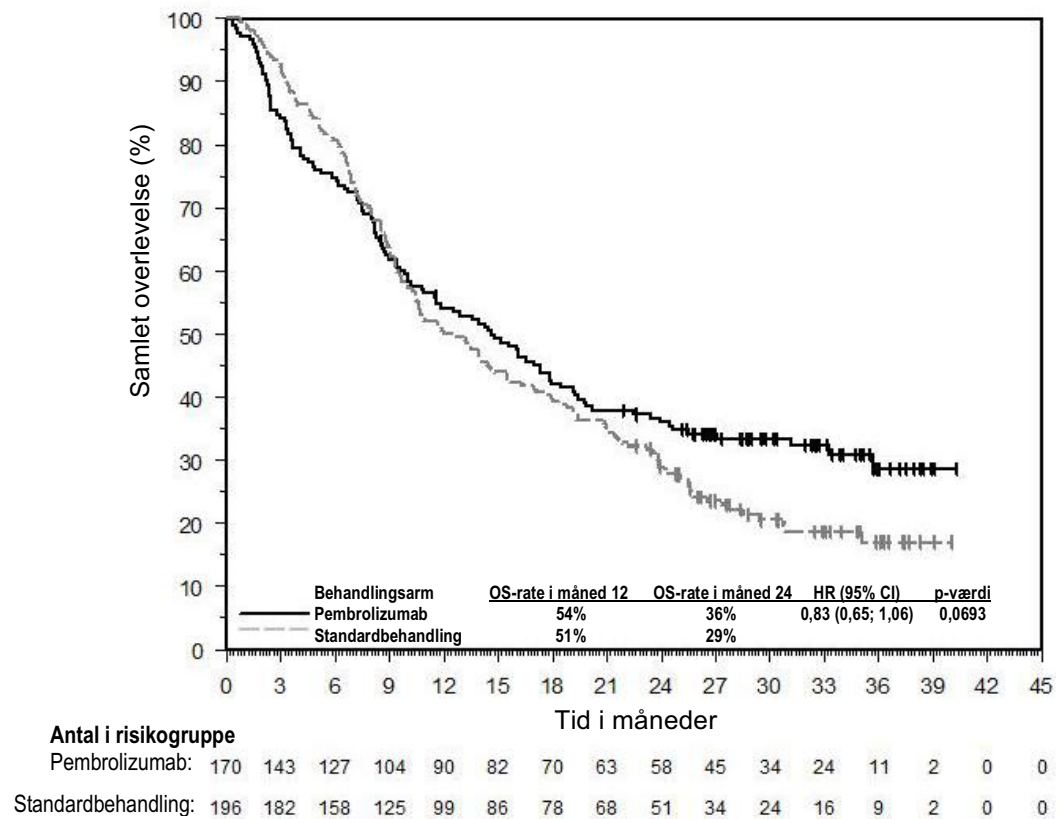
Endepunkt	Pembrolizumab n=170	Kemoterapi n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Kemoterapi CPS ≥ 10 n=89
Objektiv responstrate*				
ORR % (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Komplet respons	10%	11%	12%	18%
Partielt respons	18%	31%	18%	28%
Responsvarighed*				
Median i måneder (interval)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% med varighed ≥ 12 måneder [†]	57%	30%	63%	38%
PFS*				
Median i måneder (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)
12-måneders PFS-rate	25%	24%	26%	31%
OS				
Median i måneder (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)
12-måneders OS-rate	54%	51%	57%	54%

* BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

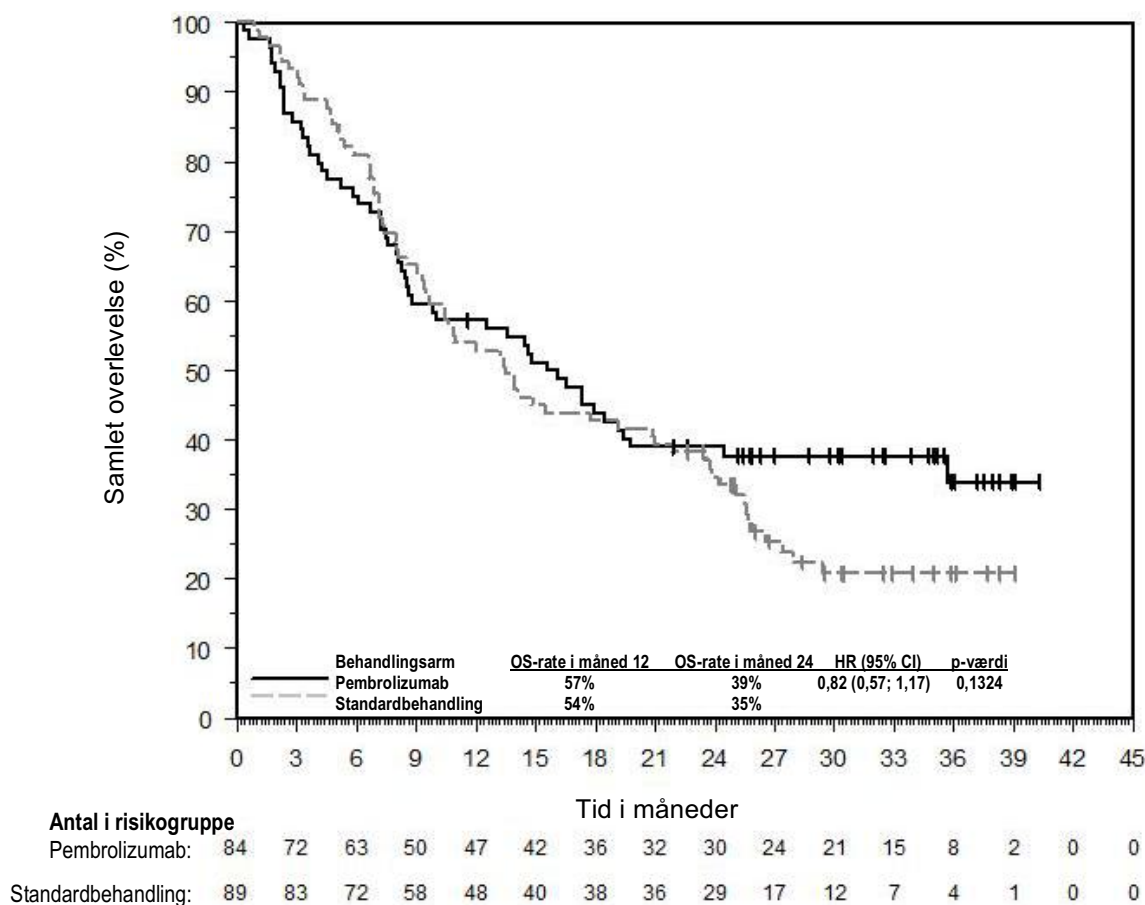
[†] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

NR = Ikke nået

Figur 27: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-361 (*intent to treat*-population, valg af carboplatin)



Figur 28: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-361 (patienter med PD-L1-ekspression CPS ≥ 10 , *intent to treat*-population, valg af carboplatin)



Planocellulært hoved-hals karcinom

KEYNOTE-689: Kontrolleret studie med neoadjuverende og adjuverende behandling af patienter med resektabelt lokalt avanceret HNSCC

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-689, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie udført hos 714 patienter med resektabelt lokalt avanceret (stadium III-IVA) HNSCC. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for 2 år efter behandling eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra primært tumorsted (mundsvælget (oropharynx)/mundhulen *versus* struben (larynx) *versus* strubesvælget (hypopharynx), tumorstadium i henhold til AJCC, 8. udgave (III *versus* IVA) and PD-L1-status (TPS $\geq 50\%$ *versus* TPS $< 50\%$).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til et af følgende behandlingsarme:

- Behandlingsarm A: Neoadjuverende pembrolizumab 200 mg i 2 serier forud for kirurgisk resektion. Inden for 6 uger efter operationen, pembrolizumab 200 mg i 3 serier i kombination med enten strålebehandling + 3 serier af samtidig cisplatin 100 mg/m² hver 3. uge for patienter med højrisiko patologiske egenskaber efter operation eller strålebehandling alene for patienter uden højrisiko patologiske egenskaber efter operation. Dette blev efterfulgt af pembrolizumab 200 mg hver 3. uge i op til 12 serier.
- Behandlingsarm B: Ingen neoadjuverende behandling forud for operation. Inden for 6 uger efter operationen, enten strålebehandling + 3 serier af samtidig cisplatin 100 mg/m² hver 3. uge for patienter med højrisiko patologiske egenskaber efter operation eller strålebehandling alene for patienter uden højrisiko patologiske egenskaber efter operation.

Højrisiko patologiske egenskaber er defineret som tegn på positiv kirurgisk margin eller ekstranodal forlængelse efter kirurgisk resektion.

Behandlingen med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 baseret på BICR-vurdering, indtil afslutning af behandlingen (17 serier), sygdomsprogression, der udelukkede definitiv operation, sygdomsrecidiv i den adjuverende fase, sygdomsprogression for de patienter, som ikke fik foretaget en operation eller havde inkomplet resektion og indtrådte i den adjuverende fase, eller uacceptabel toksicitet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget forud for operation ved uge 6 i den neoadjuverende fase. Efter starten på den adjuverende fase blev vurdering af tumorstatus foretaget 12 uger efter afslutningen af RT ± cisplatin-behandling og herefter hver 3. måned indtil slutningen af år 3; efterfølgende hver 6. måned op til slutningen af år 5. I arm A havde 89% af patienterne fået foretaget en operation sammenlignet med 88% i arm B. I arm A fik 29% af patienterne cisplatin plus strålebehandling og 46% fik strålebehandling alene. I arm B fik 40% af patienterne cisplatin plus strålebehandling og 39% fik strålebehandling alene.

Blandt de 714 patienter i KEYNOTE-689 havde 682 (96%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for disse 682 patienter var: medianalder på 60 år (interval: 22 til 87), 33% i alderen 65 år eller derover; 79% mænd; 78% kaukasiere, 13% asiater og 2,5% sorte; 43% med ECOG-performance-status 1 og 79% var tidligere/nuværende rygere. 4% af patienternes tumorer var HPV-positive, og 26% havde sygdom i stadie III, 74% havde sygdom i stadie IVA.

Det primære resultatmål var EFS baseret på BICR-vurdering defineret som tiden fra randomisering til første forekomst af en eller flere af følgende hændelser: sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, lokal eller fjern sygdomsprogression eller sygdomsrecidiv eller død uanset årsag. Anden primær malign sygdom blev ikke betragtet som en hændelse. Yderligere resultatmål var mPR som vurderet ved BIPR, OS, og pCR som vurderet ved BIPR.

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i EFS (HR 0,73; 95% CI: 0,58; 0,92; p-værdi 0,00411) hos patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin sammenlignet med patienter randomiseret til strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin ved den første præspecificerede interimanalyse i den samlede population. OS blev ikke vurderet formelt ved interimanalysen. I tabel 31 opsummeres de vigtigste effektresultater for den præspecificerede subgruppe af patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 med en median opfølgningstid på 27,0 måneder (interval: 0,5 til 66,5 måneder). Figur 29 og 30 viser Kaplan-Meier-kurver for EFS og OS.

Tabel 31: Effektræsultater i KEYNOTE-689 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge med RT med eller uden cisplatin n=347	RT med eller uden cisplatin n=335
EFS		
Antal (%) patienter med hændelse	128 (37%)	156 (47%)
Median i måneder* (95% CI)	59,7 (37,9; NR)	29,6 (19,5; 41,9)
HR [†] (95% CI)	0,70 (0,55; 0,89)	
p-værdi [‡]	0,00140	
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	106 (31%)	128 (38%)
Median i måneder* (95% CI)	NR (NR; NR)	61,8 (49,2; NR)
HR [†] (95% CI)	0,72 (0,56; 0,94)	

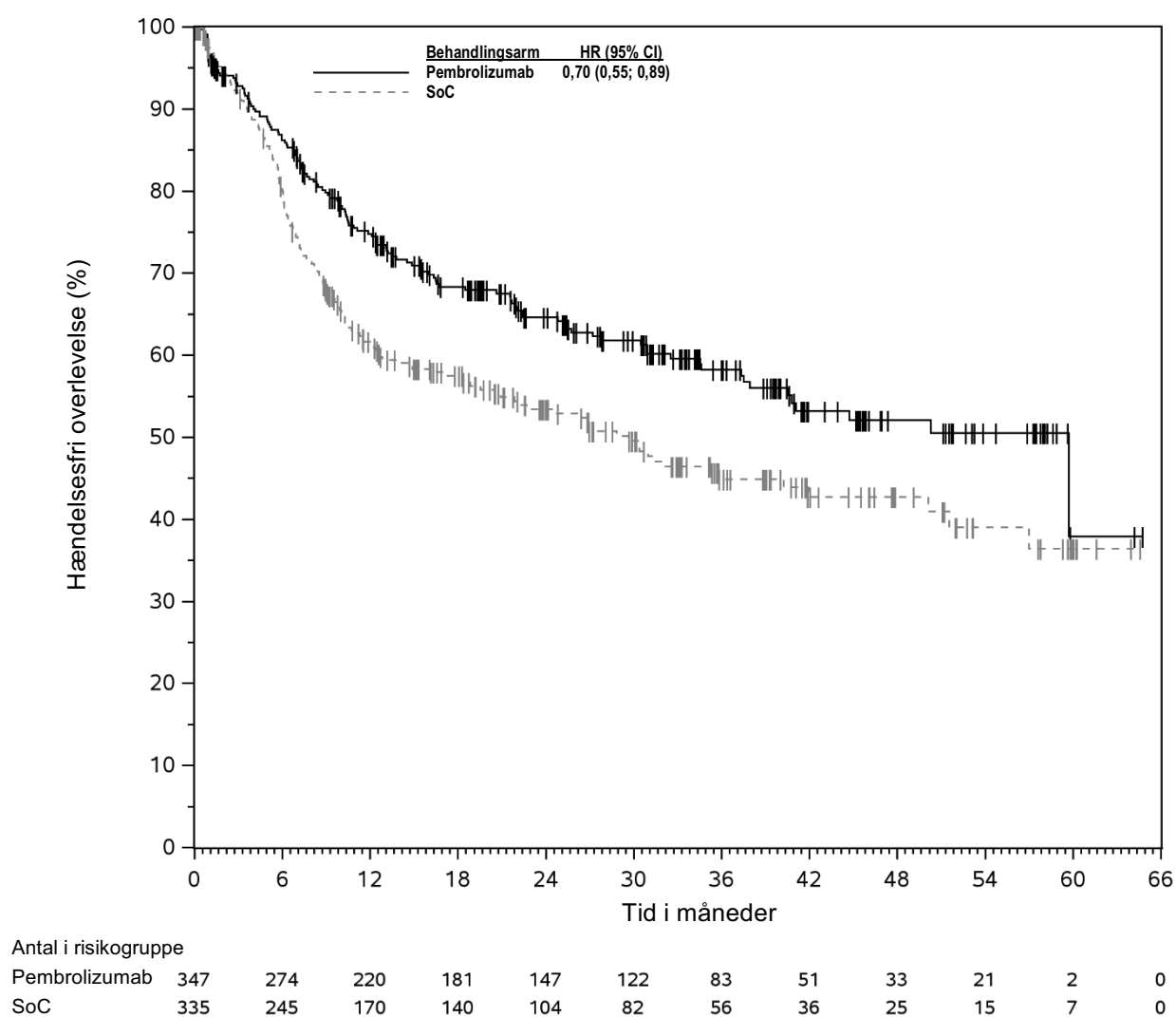
* Fra produktgrænsemetoden (*product-limit method*) (Kaplan-Meier) for censurerede data

† Baseret på Cox regressionsmodel med Efrons *method of tie handling* med behandling som kovariat stratificeret ud fra primært tumorsted og tumorstadiet

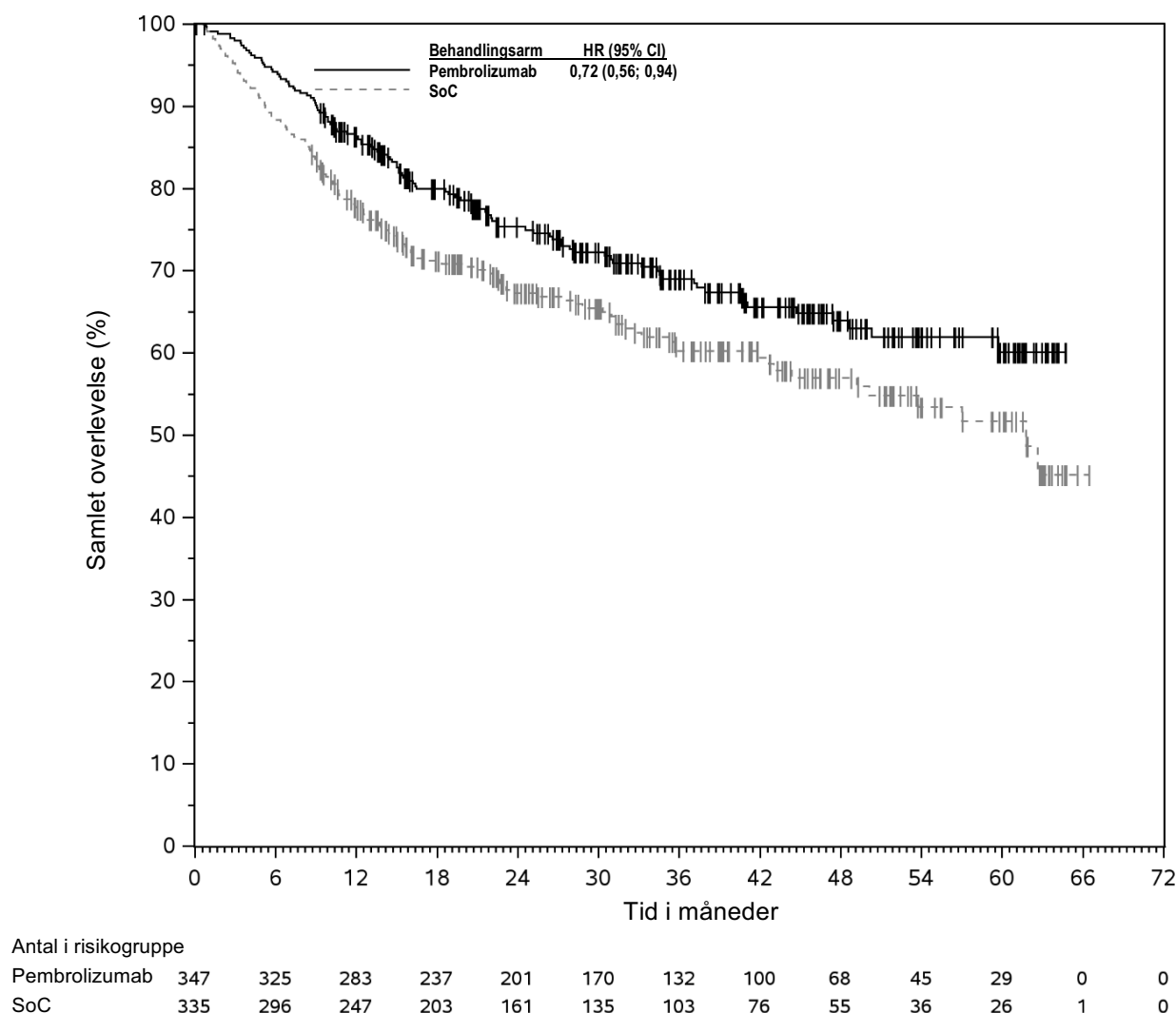
‡ Ensidede p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra primært tumorsted og tumorstadiet: Sammenlignet med en ensidede p-værdigrænse på 0,0124

NR = ikke nået

Figur 29: Kaplan-Meier-kurve for hændelsesfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-689 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)



Figur 30: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-689 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-048: Kontrolleret studie med monoterapi og kombinationsbehandling hos behandlingsnaive HNSCC-patienter i behandling for recidiverende eller metastatisk sygdom

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-048, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med histologisk bekræftet metastatisk eller recidiverende HNSCC i mundhulen, svælget (farynx) eller struben (larynx), som ikke tidligere havde fået systemisk behandling for recidiverende eller metastatisk sygdom, og som blev anset for at være uhelbredeligt med lokal behandling. Patienter med nasofaryngealt karcinom, aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra PD-L1-tumorekspression (TPS $\geq 50\%$ eller $< 50\%$), HPV-status (positiv eller negativ) og ECOG-performance-status (0 *versus* 1). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge.
- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge, carboplatin AUC 5 mg/ml/min hver 3. uge eller cisplatin 100 mg/m² hver 3. uge, og 5-FU 1.000 mg/m²/dag kontinuerligt i 4 dage hver 3. uge (maksimalt 6 serier med platinbaseret behandling og 5-FU).
- Cetuximab 400 mg/m² støddosis og herefter 250 mg/m² en gang ugentligt, carboplatin AUC 5 mg/ml/min hver 3. uge eller cisplatin 100 mg/m² hver 3. uge, og 5-FU 1 000 mg/m²/dag kontinuerligt i 4 dage hver 3. uge (maksimalt 6 serier med platinbaseret behandling og 5-FU).

Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST 1.1 efter investigators vurdering, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Administration af

pembrolizumab var tilladt efter sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at patienten havde en klinisk fordel. Vurdering af tumorstatus blev foretaget i uge 9 og herefter hver 6. uge i løbet af det første år, og efterfølgende hver 9. uge til og med måned 24.

Blandt de 882 patienter i KEYNOTE-048, havde 754 (85%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for disse 754 patienter inkluderede: medianalder på 61 år (interval: 20 til 94); 36% i alderen 65 år eller derover; 82% mænd; 74% kaukasiere og 19% asiater; 61% med ECOG-performance-status 1; og 77% tidligere/nuværende rygere. Sygdomskaraktistika var: 21% HPV-positiv og 95% havde sygdom i stadie IV (stadie IVa 21%, stadie IVb 6% og stadie IVc 69%).

De primære resultatmål var OS og PFS (BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS for alle patienter, som var randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med standardbehandling (HR: 0,72; 95% CI 0,60-0,87), og hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 CPS ≥ 1 , som var randomiseret til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med standardbehandling. I tabel 32 og 33 opsummeres de vigtigste effektresultater for pembrolizumab hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 i KEYNOTE-048 ved den endelige analyse udført med en median opfølgningstid på 13 måneder for pembrolizumab i kombination med kemoterapi og med en median opfølgningstid på 11,5 måneder for pembrolizumab som monoterapi. Kaplan-Meier-kurver for OS baseret på den endelige analyse er vist i figur 31 og 32.

Tabel 32: Effektresultater for pembrolizumab plus kemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi + 5-FU n=242	Standardbehandling* n=235
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	177 (73%)	213 (91%)
Median i måneder (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
HR [†] (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-værdi [‡]	0,00002	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	212 (88%)	221 (94%)
Median i måneder (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
HR [†] (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-værdi [‡]	0,03697	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Komplet respons	7%	3%
Partielt respons	30%	33%
p-værdi [¶]	0,4586	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% med varighed ≥ 6 måneder	54%	34%

* Cetuximab, platinbaseret behandling og 5-FU

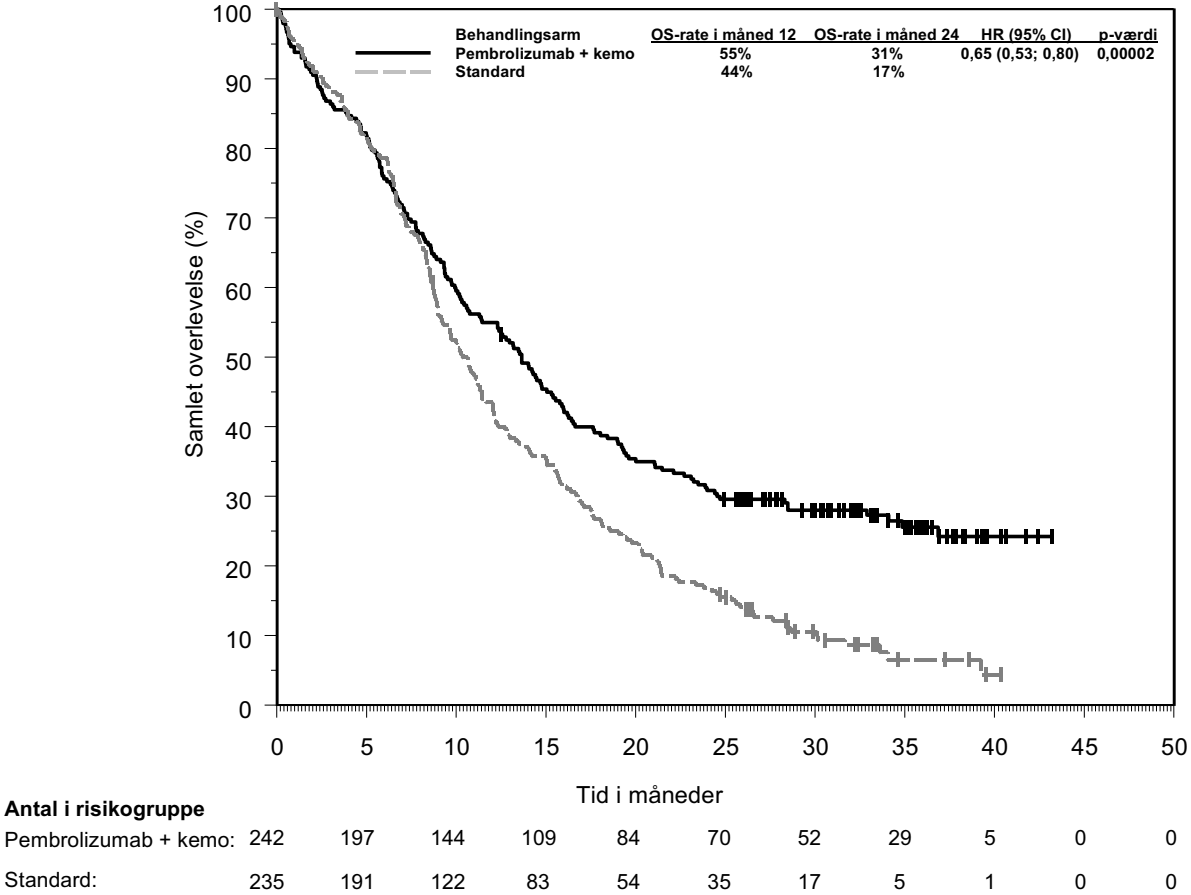
[†] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Baseret på stratificeret log rank-test

[§] Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

[¶] Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra ECOG (0 *versus* 1), HPV-status (positiv *versus* negativ) og PD-L1-status (markant positiv *versus* ikke markant positiv)

Figur 31: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse for pembrolizumab plus kemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)



Tabel 33: Effektræsultater for pembrolizumab som monoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab n=257	Standardbehandling* n=255
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	197 (77%)	229 (90%)
Median i måneder (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
HR [†] (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-værdi [‡]	0,00133	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	228 (89%)	237 (93%)
Median i måneder (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
HR [†] (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-værdi [‡]	0,89580	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Komplet respons	5%	3%
Partielt respons	14%	32%
p-værdi [¶]	1,0000	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% med varighed ≥ 6 måneder	81%	36%

* Cetuximab, platinbaseret behandling og 5-FU

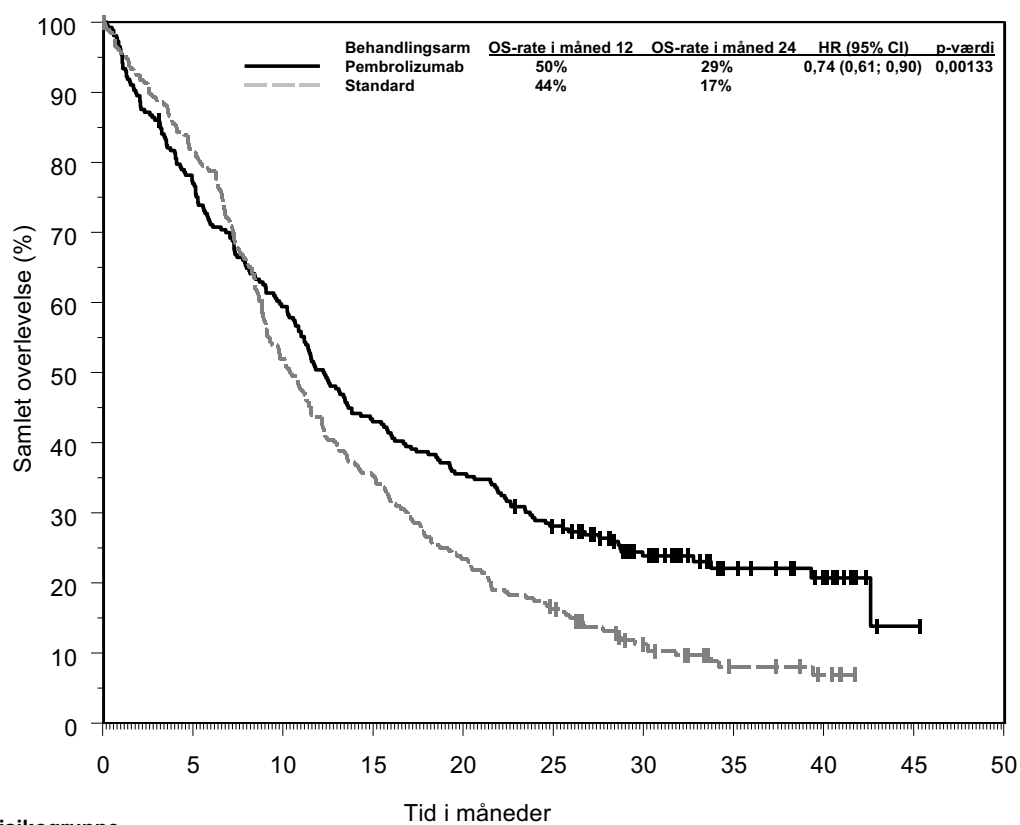
† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

‡ Baseret på stratificeret log rank-test

§ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

¶ Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra ECOG (0 *versus* 1), HPV-status (positiv *versus* negativ) og PD-L1-status (markant positiv *versus* ikke markant positiv)

Figur 32: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse for pembrolizumab som monoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)



Antal i risikogruppe		Tid i måneder									
Pembrolizumab: 257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0	
Standard: 255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0	

Der blev udført en analyse i KEYNOTE-048 hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 CPS ≥ 20 [pembrolizumab plus kemoterapi: n=126 (49%) *versus* standardbehandling: n=110 (43%) og pembrolizumab som monoterapi: n=133 (52%) *versus* standardbehandling: n=122 (48%)] (se tabel 34).

Tabel 34: Effekresultater for pembrolizumab plus kemoterapi og pembrolizumab som monoterapi ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-048 (CPS $\geq$ 20)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi + 5-FU n=126	Standard- behandling* n=110	Pembrolizumab- monoterapi n=133	Standard- behandling* n=122
OS				
Antal (%) patienter med hændelse	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Median i måneder (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)
HR [†] (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-værdi [‡]	0,00044		0,00010	
OS-rate i måned 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)
OS-rate i måned 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)
OS-rate i måned 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)
PFS				
Antal (%) patienter med hændelse	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Median i måneder (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)
HR [†] (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-værdi [‡]	0,02951		0,46791	
PFS-rate i måned 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)
PFS-rate i måned 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)
PFS-rate i måned 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)
Objektiv responsrate				
ORR [§] % (95% CI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Responsvarighed				
Antal patienter med respons	54	42	31	44
Median i måneder (interval)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuximab, platinbaseret behandling og 5-FU

† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

‡ Baseret på stratificeret log rank-test

§ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

Der blev udført en eksploratorisk subgruppeanalyse i KEYNOTE-048 hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 CPS $\geq$ 1 til $<$ 20 [pembrolizumab plus kemoterapi: n=116 (45%) *versus* standardbehandling: n=125 (49%) og pembrolizumab som monoterapi: n=124 (48%) *versus* standardbehandling: n=133 (52%)] (se tabel 35).

Tabel 35: Effekresultater for pembrolizumab plus kemoterapi og pembrolizumab som monoterapi ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 til < 20)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi + 5-FU n=116	Standard- behandling* n=125	Pembrolizumab- monoterapi n=124	Standard- behandling* n=133
OS				
Antal (%) patienter med hændelse	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Median i måneder (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)
HR [†] (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS-rate i måned 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)
OS-rate i måned 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)
OS-rate i måned 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)
PFS				
Antal (%) patienter med hændelse	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Median i måneder (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)
HR [†] (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS-rate i måned 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)
PFS-rate i måned 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)
PFS-rate i måned 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)
Objektiv responsrate				
ORR [‡] % (95% CI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Responsvarighed				
Antal patienter med respons	34	42	18	45
Median i måneder (interval)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platinbaseret behandling og 5-FU

[†] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons
NR = Ikke nået

KEYNOTE-040: Kontrolleret studie med HNSCC-patienter, som tidligere har været behandlet med platinbaseret kemoterapi

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-040, et åbent, randomiseret, kontrolleret multicenterstudie til behandling af histologisk bekræftet recidiverende eller metastatisk HNSCC i mundhulen, svælget (farynx) eller struben (larynx) hos patienter, som havde sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi administreret til behandling af recidiverende eller metastatisk HNSCC eller efter platinbaseret kemoterapi administreret som en del af induktionsbehandling, samtidig behandling eller adjuverende behandling, og som ikke var modtagelige for lokal kurativt intenderet behandling. Patienterne blev stratificeret ud fra PD-L1-tumorekspression (TPS $\geq 50\%$), HPV-status og ECOG-performance-status og blev herefter randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=247) eller en af tre standardbehandlinger (n=248): methotrexat 40 mg/m² en gang ugentligt (n=64), docetaxel 75 mg/m² en gang hver 3. uge (n=99) eller cetuximab 400 mg/m² støddosis og herefter 250 mg/m² en gang ugentligt (n=71). Behandlingen kunne fortsætte efter sygdomsprogression, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at

patienten havde en klinisk fordel. Patienter med nasofaryngealt karcinom, aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, eller som tidligere havde fået 3 eller flere systemiske regimer til behandling af recidiverende og/eller metastatisk HNSCC, blev ekskluderet fra studiet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget i uge 9, herefter hver 6. uge til og med uge 52, og efterfølgende hver 9. uge til og med måned 24.

Blandt de 495 patienter i KEYNOTE-040 havde 129 (26%) tumorer, der udtrykte PD-L1 med TPS $\geq$ 50%. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for disse 129 patienter inkluderede: medianalder 62 år (40% i alderen 65 år eller derover); 81% mænd; 78% kaukasiere, 11% asiater og 2% sorte; henholdsvis 23% og 77% havde ECOG-performance-status på 0 eller 1; og 19% havde HPV-positive tumorer. 67% af patienterne havde M1-sygdom og størstedelen havde sygdom i stadie IV (stadie IV 32%, stadie IVa 14%, stadie IVb 4% og stadie IVc 44%). 16% havde sygdomsprogression efter platinbaseret neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi, og 84% havde tidligere fået 1-2 systemiske regimer for metastatisk sygdom.

Det primære resultatmål var OS i ITT-populationen. Den initiale analyse resulterede i en HR for OS på 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) med ensidet p-værdi på 0,0316. Den mediane OS var 8,4 måneder for pembrolizumab sammenlignet med 7,1 måneder for standardbehandling. I tabel 36 opsummeres de vigtigste effektresultater for populationen med TPS $\geq$ 50%. Kaplan-Meier-kurver for OS for populationen med TPS $\geq$ 50% er vist i figur 33.

Tabel 36: Effekt af pembrolizumab 200 mg hver 3. uge hos HNSCC-patienter med TPS $\geq$ 50%, som tidligere har været behandlet med platinbaseret kemoterapi i KEYNOTE-040

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=64	Standardbehandling* n=65
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	41 (64%)	56 (86%)
HR [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-værdi [‡]	0,001	
Median i måneder (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Antal (%) patienter med hændelse	52 (81%)	58 (89%)
HR [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-værdi [‡]	0,003	
Median i måneder (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
6-måneders rate (%) (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objektiv responsrate[§]		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-værdi [¶]	0,0009	
Komplet respons	5%	2%
Partielt respons	22%	8%
Stabil sygdom	23%	23%
Responsvarighed^{§,#}		
Median i måneder (interval)	Ikke nået (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Antal (% ^b) patienter med varighed $\geq$ 6 måneder	9 (66%)	2 (50%)

* Methotrexat, docetaxel eller cetuximab

[†] Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med standardbehandling) baseret på stratificeret Cox *proportional hazard*-model

[‡] Ensidede p-værdi baseret på log rank-test

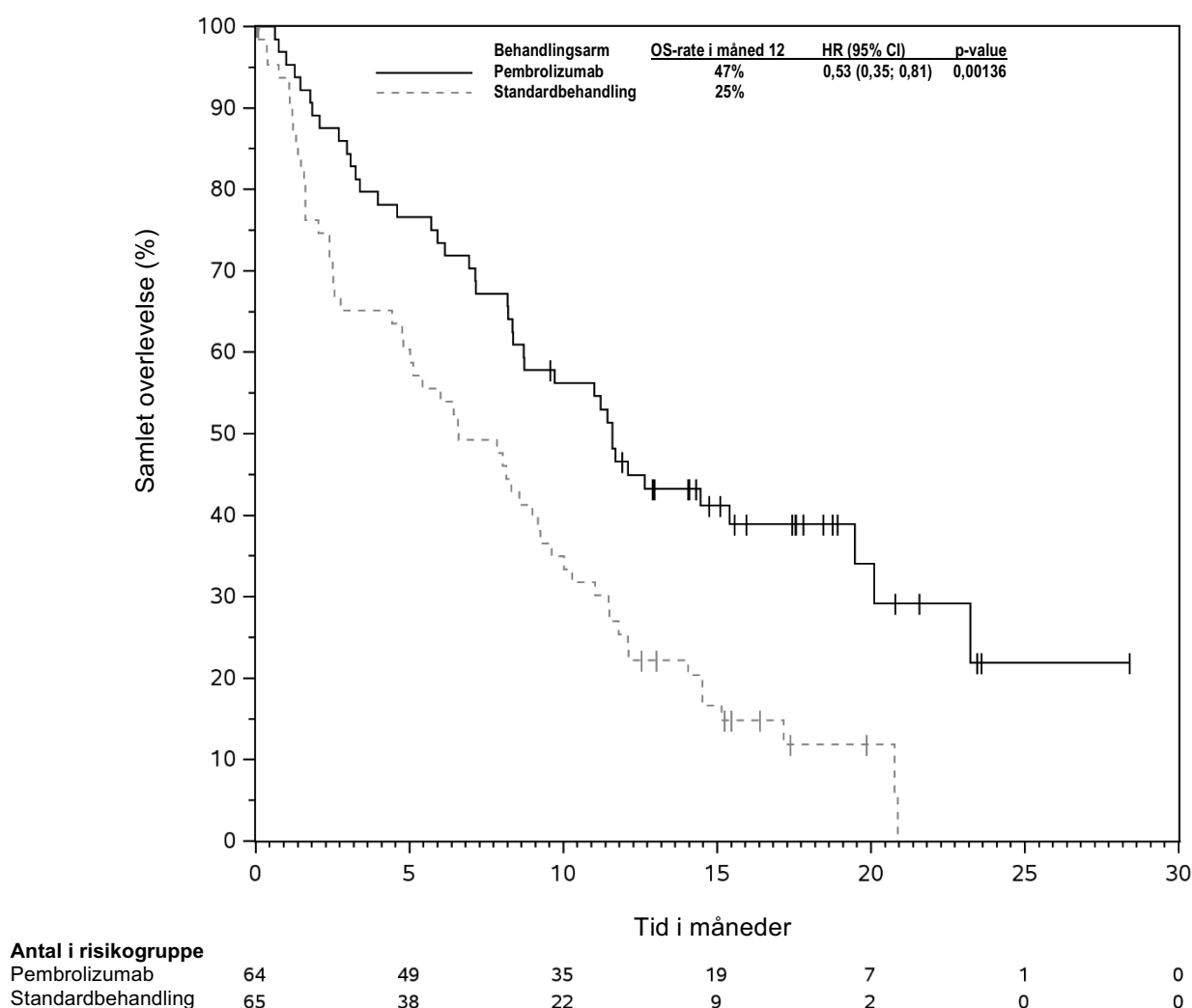
[§] BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[¶] Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden

[#] Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

^b Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 33: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse for hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (TPS $\geq$ 50%) i KEYNOTE-040



Renalcellekarcinom

KEYNOTE-426: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling med axitinib hos behandlingsnaive RCC-patienter

Pembrolizumabs virkning i kombination med axitinib blev undersøgt i KEYNOTE-426, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med avanceret RCC med en clearcelle-komponent, uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus og risikogruppekategorier i henhold til IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*). Patienter med autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede immunsuppression, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra risikokategorier (lav risiko *versus* intermediær risiko *versus* høj risiko) og geografisk område (Nordamerika *versus* Vesteuropa *versus* resten af verden). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge i kombination med axitinib 5 mg oralt, to gange dagligt. Hos patienter, som tålte axitinib 5 mg to gange dagligt i 2 konsekutive behandlingsserier (dvs. 6 uger) uden > grad 2 behandlingsrelaterede bivirkninger ved axitinib og som havde et velkontrolleret blodtryk på $\leq$ 150/90 mm Hg, var det tilladt at øge dosis af axitinib til 7 mg to gange dagligt. Det var tilladt at øge dosis af axitinib til 10 mg to gange dagligt ud fra de samme kriterier. Axitinib kunne pauseres eller reduceres til 3 mg to gange dagligt og efterfølgende til 2 mg to gange dagligt med henblik på at behandle toksicitet.
- sunitinib 50 mg oralt, en gang dagligt i 4 uger og herefter stop af behandling i 2 uger.

Behandlingen med pembrolizumab og axitinib fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 baseret på BICR-vurdering eller bekræftet af investigator, uacceptabel toksicitet, eller for for pembrolizumab, i højst 24 måneder. Administration af pembrolizumab og axitinib var tilladt efter sygdomsprogression i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator mente, at patienten havde en klinisk fordel. Der blev foretaget vurdering af tumorstatus ved *baseline*, efter randomiseringen i uge 12, herefter hver 6. uge indtil uge 54, og herefter hver 12. uge.

Der blev randomiseret i alt 861 patienter. Karakteristika for studiepopulationen var: medianalder på 62 år (interval: 26 til 90); 38% i alderen 65 år eller derover; 73% mænd; 79% kaukasiere og 16% asiater; 80% havde en Karnofsky Performance-Score (KPS) på 90-100, og 20% havde en KPS på 70-80; patientfordelingen ifølge IMDC-risikokategorier var 31% lav risiko, 56% intermediær risiko og 13% høj risiko.

De primære resultatomål var OS og PFS (baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; p-værdi = 0,00005) og PFS (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; p-værdi = 0,00012) for de patienter, som blev randomiseret til armen med kombinationsbehandling med pembrolizumab sammenlignet med sunitinib ved dets præspecificerede interimanalyse. I tabel 37 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 34 og 35 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 37,7 måneder.

Tabel 37: Effekresultater i KEYNOTE-426

Endepunkt	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	193 (45%)	225 (52%)
Median i måneder (95% CI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
HR* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-værdi†	0,00062	
PFS‡		
Antal (%) patienter med hændelse	286 (66%)	301 (70%)
Median i måneder (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
HR* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-værdi†	< 0,00001	
Objektiv responsrate		
ORR§ % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Komplet respons	10%	3%
Partielt respons	50%	36%
p-værdi¶	< 0,0001	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Antal (%)# patienter med varighed ≥ 30 måneder	87 (45%)	29 (32%)

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

† Nominel p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

‡ BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

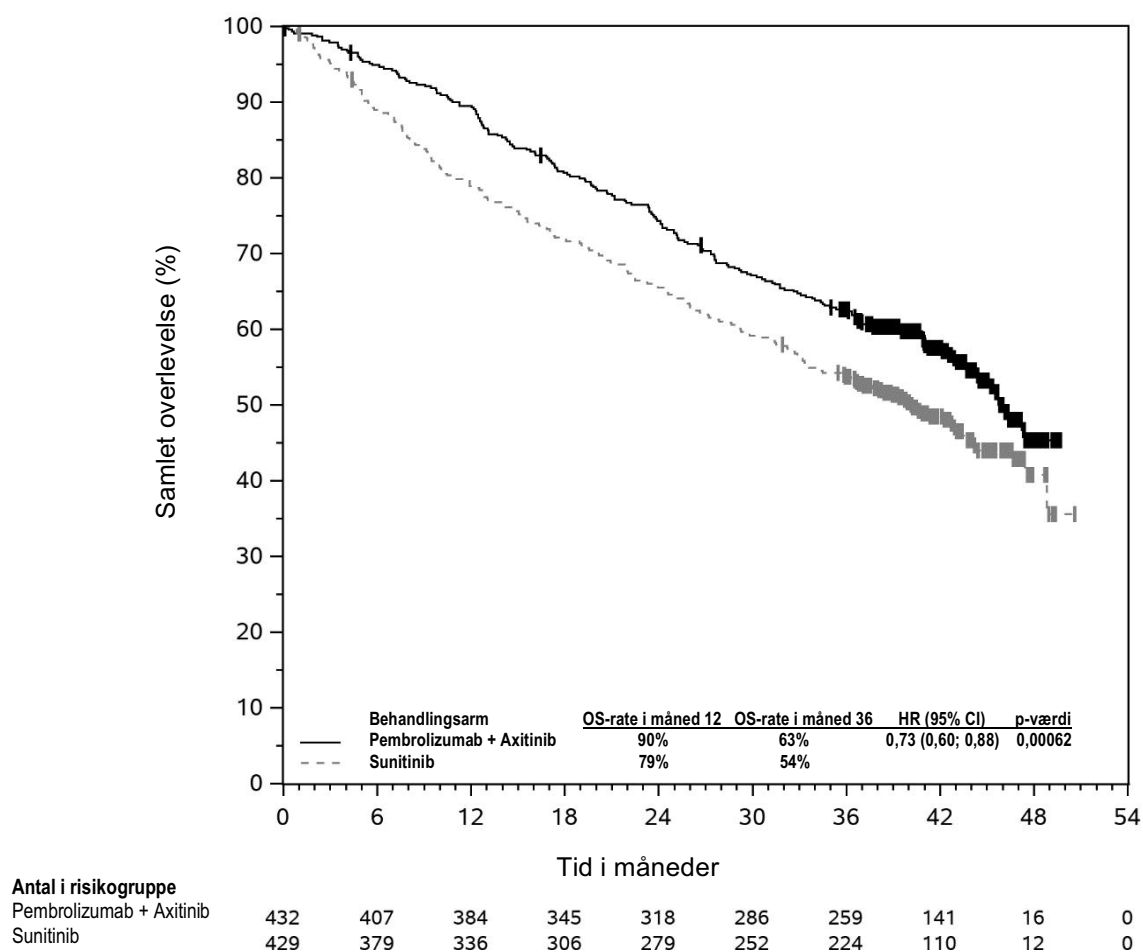
§ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

¶ Nominel p-værdi baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra IMDC-risikogruppe og geografisk område. Ved den præspecificerede interimanalyse af ORR (median opfølgningstid på 12,8 måneder) blev der nået statistisk signifikant superioritet for ORR ved at sammenligne pembrolizumab plus axitinib med sunitinib, p-værdi < 0,0001

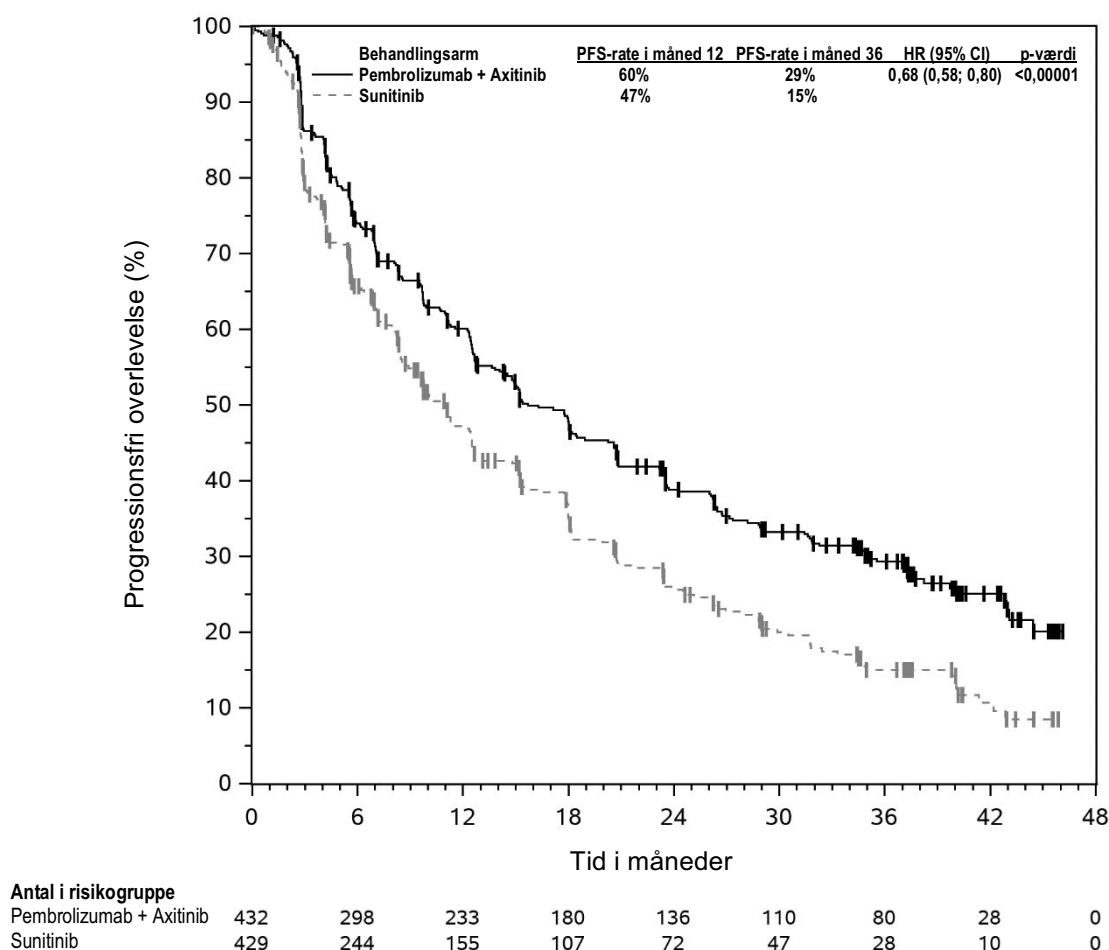
Baseret på Kaplan-Meier-estimering

NA = Foreligger ikke

Figur 34: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-426 (*intent to treat*-population)



Figur 35: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-426 (intent to treat-population)



Der blev udført subgruppeanalyser i KEYNOTE-426 hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/axitinib-kombinationen: n=243 (56%) *versus* sunitinib: n=254 (59%)] og CPS < 1 [pembrolizumab/axitinib-kombinationen: n=167 (39%) *versus* sunitinib: n=158 (37%)]. OS- og PFS-fordel sås uanset PD-L1-ekspressionsniveau.

KEYNOTE-426-studiet var ikke designet til at vurdere virkningen i individuelle subgrupper.

I tabel 38 opsummeres effektresultater ud fra IMDC-risikokategori baseret på den endelige OS-analyse med en median opfølgningstid på 37,7 måneder.

Tabel 38: Effektresultater i KEYNOTE-426 ud fra IMDC-risikokategori

Endepunkt*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib <i>versus</i> Sunitinib
OS	OS-rate i måned 12, % (95% CI)		HR for OS (95% CI)
Lav risiko	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Intermediær risiko	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Høj risiko	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)

Endepunkt*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib versus Sunitinib
PFS	Median (95% CI), måneder		HR for PFS (95% CI)
Lav risiko	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermediær risiko	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Høj risiko	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Bekræftet ORR	% (95% CI)		ORR-forskel, % (95% CI)
Lav risiko	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermediær risiko	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Høj risiko	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) for risikokategorierne lav risiko, intermediær risiko og høj risiko for pembrolizumab/axitinib versus sunitinib var henholdsvis: 138 (32%) versus 131 (31%); 238 (55%) versus 246 (57%); 56 (13%) versus 52 (12%)

KEYNOTE-581 (CLEAR): Kontrolleret studie med kombinationsbehandling med lenvatinib hos behandlingsnaive RCC-patienter

Pembrolizumabs virkning i kombination med lenvatinib blev undersøgt i KEYNOTE-581 (CLEAR), et åbent, randomiseret multicenterstudie hos 1.069 patienter med avanceret RCC med en clearcelle-komponent, inklusive andre histologiske karakteristika såsom sarkomatoidt RCC og papillært RCC i førstelinjebehandling. Patienterne blev inkluderet uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus. Patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra geografisk område (Nordamerika versus Vesteuropa versus resten af verden) og prognosegrupper i henhold til MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) (lav risiko versus intermediær risiko versus høj risiko).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge i op til 24 måneder i kombination med lenvatinib 20 mg oralt en gang dagligt.
- lenvatinib 18 mg oralt en gang dagligt i kombination med everolimus 5 mg oralt en gang dagligt.
- sunitinib 50 mg oralt en gang dagligt i 4 uger og herefter behandlingspause i 2 uger.

Behandlingen fortsatte indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression efter investigators vurdering og herefter bekræftet ved BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Administration af pembrolizumab sammen med lenvatinib var tilladt efter sygdomsprogression i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator mente, at patienten havde klinisk effekt af behandlingen. Behandlingen med pembrolizumab fortsatte i højst 24 måneder. Behandlingen med lenvatinib kunne dog fortsætte efter de 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget ved *baseline* og herefter hver 8. uge.

I studiepopulationen (355 patienter i armen med pembrolizumab og lenvatinib og 357 i sunitinib-armen) var *baseline*-karakteristika: medianalder på 62 år (interval: 29 til 88 år), 41% i alderen 65 år eller derover; 74% mænd; 75% kaukasiere, 21% asiater, 1% sorte og 2% andre racer; henholdsvis 17% og 83% af patienterne havde en *baseline*-KPS på 70 til 80 og 90 til 100; patientfordelingen ifølge IMDC-risikokategorier var 33% lav risiko, 56% intermediær risiko og 10% høj risiko, og ifølge MSKCC-prognosegrupper var 27% lav risiko, 64% intermediær risiko og 9% høj risiko. Metastatisk sygdom var til stede hos 99% af patienterne, og lokalt avanceret sygdom var til stede hos 1%. Almindelige steder i kroppen, hvor metastaser viste sig hos patienterne, var i lunger (69%), lymfeknuder (46%) og knogler (26%).

Det primære resultatmål var PFS baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. De centrale sekundære resultatmål var OS og ORR. Studiet påviste statistisk signifikante forbedringer i PFS (HR 0,39; 95% CI 0,32; 0,49; p-værdi < 0,0001), OS (HR 0,66; 95% CI 0,49; 0,88; p-værdi 0,0049) og ORR (71%; [95% CI 66; 76] versus 36%; [95% CI 31; 41]; p-værdi < 0,0001) hos patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med lenvatinib sammenlignet med sunitinib ved den præspecificerede interimanalyse, med en median opfølgningstid for overlevelse på 26,5 måneder og en median

behandlingsvarighed for pembrolizumab plus lenvatinib på 17,0 måneder. Den primære OS-analyse blev ikke justeret for at tage højde for efterfølgende behandlinger.

Effektresultater for KEYNOTE-581 (CLEAR) ved den protokol-specificerede endelige analyse med en median opfølgningstid på 49,4 måneder opsummeres i tabel 39 og i figur 36 og 37. PFS-resultater var konsistente på tværs af præspecificerede subgrupper, MSKCC-prognosegrupper og PD-L1-tumorekspressionsstatus. Effektresultater ud fra MSKCC-prognosegruppe opsummeres i tabel 40.

Tabel 39: Effektresultater i KEYNOTE-581 (CLEAR)

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge og lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
PFS*		
Antal (%) patienter med hændelse	207 (58%)	214 (60%)
Median i måneder (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
HR [†] (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	149 (42%)	159 (45%)
Median i måneder (95% CI)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
HR [†] (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-værdi [‡]	0,0424	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95% CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Komplet respons	18%	5%
Partielt respons	53%	32%
p-værdi [¶]	< 0,0001	
Responsvarighed [#]		
Median i måneder (interval)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* Den primære analyse af PFS inkluderede censurering af ny anti-cancer behandling. Resultaterne for PFS med og uden censurering af ny anti-cancer behandling var konsistente

[†] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Nominel p-værdi, tosidet p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

[§] Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet som komplet respons eller partielt respons

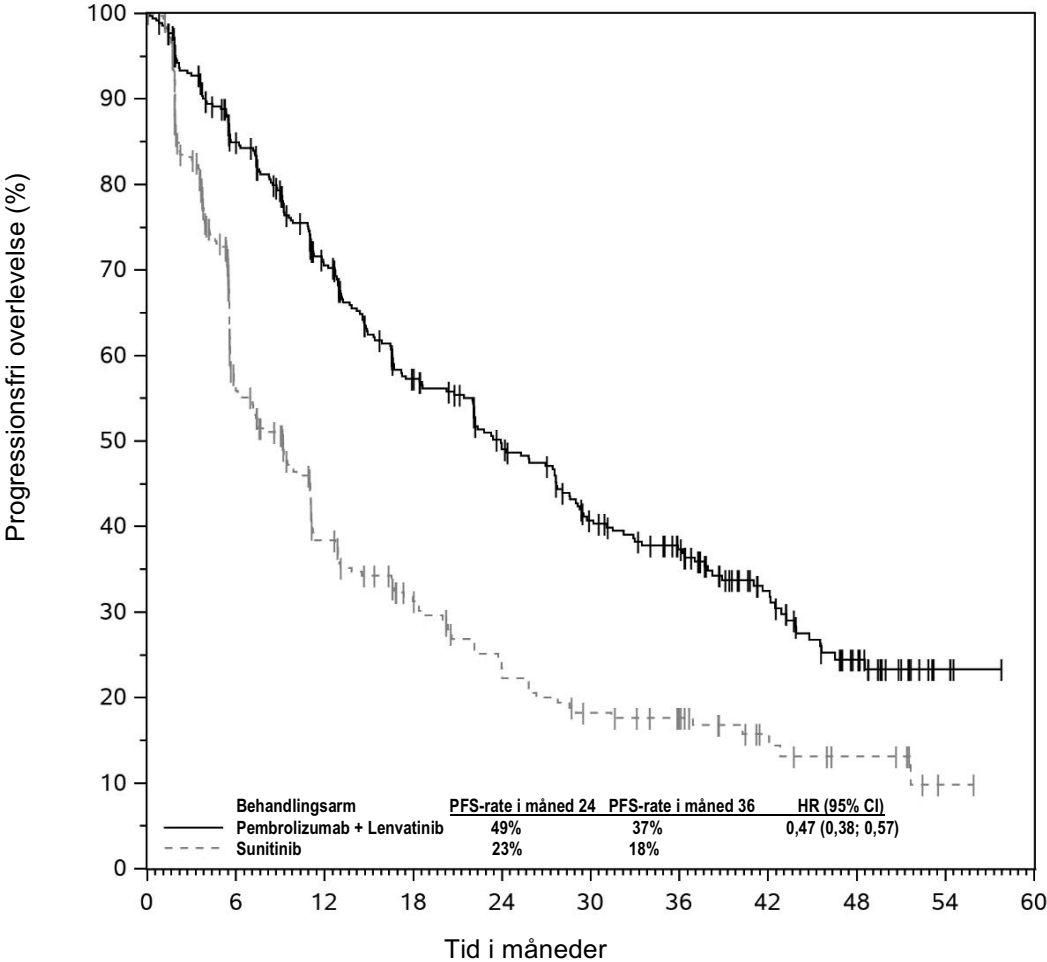
[¶] Nominel tosidet p-værdi baseret på den stratificerede Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test. Ved den tidligere præspecificerede endelige analyse af ORR (median opfølgningstid på 17,3 måneder) blev der nået statistisk signifikant superioritet for ORR ved at sammenligne pembrolizumab plus lenvatinib med sunitinib, (*odds ratio*: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], p-værdi < 0,0001)

[#] Baseret på Kaplan-Meier-estimer

NR = ikke nået

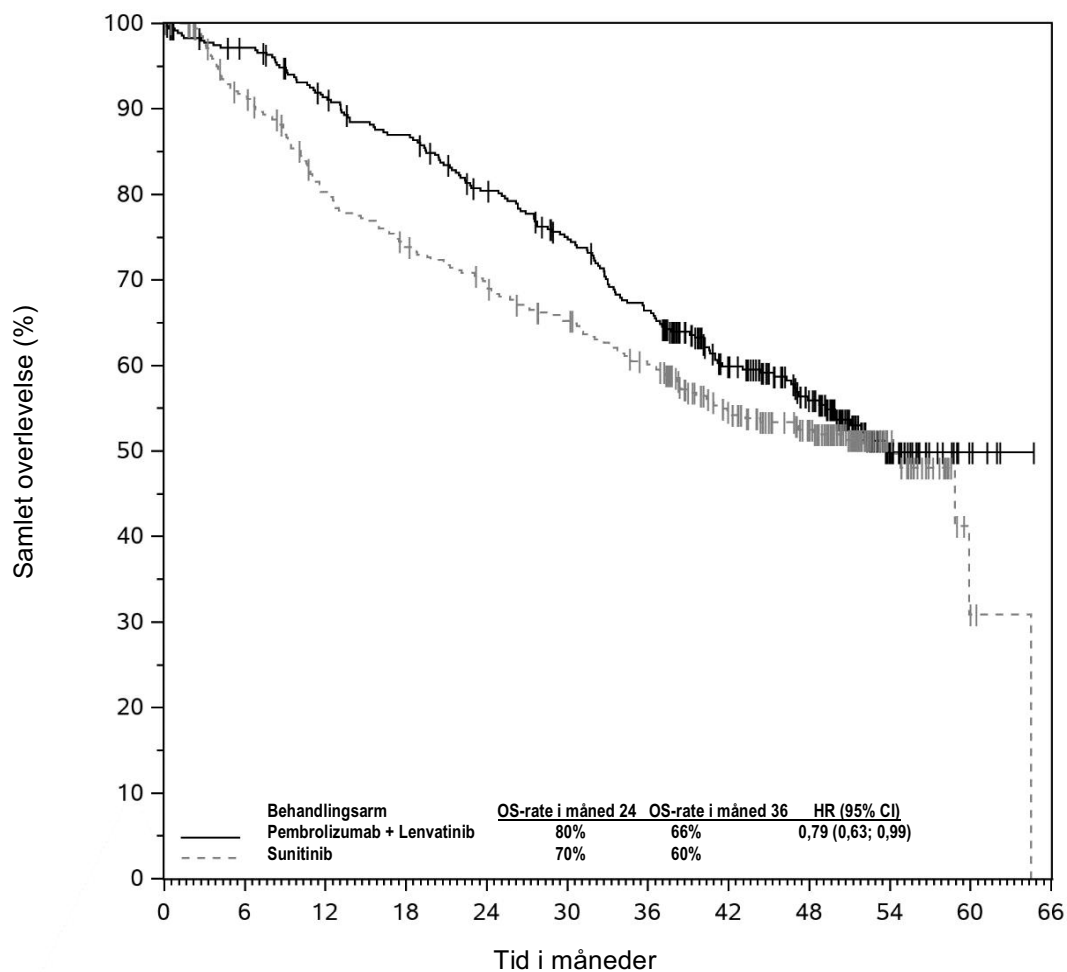
Den endelige OS-analyse blev ikke justeret for at tage højde for efterfølgende behandling, med 195/357 (54,6%) patienter i armen med sunitinib og 56/355 (15,8%) patienter i armen med pembrolizumab plus lenvatinib, der efterfølgende fik anti-PD-1/PD-L1-behandling.

Figur 36: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-581 (CLEAR)



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

Figur 37: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-581 (CLEAR)



Antal i risikogruppe

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

KEYNOTE-581-studiet (CLEAR) var ikke designet til at vurdere virkningen i individuelle subgrupper.

Subgruppeanalyser blev udført ud fra MSKCC-prognosegruppe.

I tabel 40 opsummeres effektresultater ud fra MSKCC-prognosegruppe baseret på den endelige OS-analyse med en median opfølgningstid på 49,4 måneder.

Tabel 40: Effektræsultater i KEYNOTE-581 (CLEAR) ud fra MSKCC-prognosegruppe

	Pembrolizumab + lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + lenvatinib <i>versus</i> sunitinib
	Antal patienter	Antal hændelser	Antal patienter	Antal hændelser	
Progressionsfri overlevelse (PFS) ud fra BICR*					HR for PFS (95% CI)
Lav risiko	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermediær risiko	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Høj risiko	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Samlet overlevelse (OS)*					HR for OS (95% CI)
Lav risiko	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermediær risiko	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Høj risiko	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

*Median opfølgningstid: 49,4 måneder (skræringsdato for data – 31. juli 2022)

KEYNOTE-B61: Åbent fase II-studie med en enkelt behandlingsarm

Der foreligger yderligere data fra det åbne fase II-studie med en enkelt behandlingsarm, KEYNOTE-B61, med pembrolizumab (400 mg hver 6. uge) i kombination med lenvatinib (20 mg en gang dagligt) til førstelinjebehandling af patienter med avanceret eller metastatisk RCC med non-clearcelle histologi (n=158), inklusive 59% papillært RCC, 18% kromofob RCC, 4% RCC med translokation, 1% medullært RCC, 13% uklassificeret RCC og 6% andet. ORR var 50,6% (95% CI: 42,6; 58,7), og den mediane responsvarighed var 19,5 måneder (95% CI: 15,3; NR (*not reached*, ikke nået)).

KEYNOTE-564: Placebokontrolleret studie med adjuverende behandling af patienter med resekeret RCC

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt som adjuverende behandling for RCC i KEYNOTE-564, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie hos 994 patienter med øget risiko for recidiv defineret som intermediær-høj eller høj risiko, eller M1 uden tegn på sygdom (*no evidence of disease* (NED)). Kategorien med intermediær-høj risiko inkluderede: pT2 med grad 4 eller sarkomatoide karakteristika; pT3, enhver grad uden knudeinvolvering (N0) eller fjernmetastaser (M0). Kategorien med høj risiko inkluderede: pT4, enhver grad, N0 og M0; enhver pT, enhver grad med knudeinvolvering og M0. M1 NED-kategorien inkluderede patienter med metastatisk sygdom, som havde fået foretaget komplet resektion af primære og metastatiske læsioner. Patienterne skal have fået foretaget en partiel nyrebeskyttende eller radikal komplet nefrektomi (og komplet resektion af solide, isolerede metastatiske bløddelslæsioner hos M1 NED-deltagere) med negative kirurgiske marginer ≥ 4 uger før screeningstidspunktet. Patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Clearcelle RCC-patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=496) eller placebo (n=498) i op til 1 år indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra metastasestatus (M0, M1 NED), og inden for M0-gruppen, yderligere stratificeret ud fra ECOG-performance-status (0,1) og geografisk område (USA, ikke-USA). Fra og med randomiseringen fik patienterne foretaget billeddiagnostisk undersøgelse hver 12. uge i løbet af de første 2 år, herefter hver 16. uge fra år 3 til 5 og herefter årligt hver 24. uge.

Blandt de 994 patienter var *baseline*-karakteristika: medianalder på 60 år (interval: 25 til 84), 33% i alderen 65 år eller derover; 71% mænd; og 85% med ECOG-performance-status 0 og 15% med ECOG-performance-status 1. 94% var N0; 83% havde ingen sarkomatoide karakteristika; 86% var pT2 med grad 4 eller sarkomatoide karakteristika eller pT3; 8% var pT4 eller med knudeinvolvering; og 6% var M1 NED. *Baseline*-karakteristika og demografi var generelt sammenlignelige mellem armen med pembrolizumab og placeboarmen.

Det primære resultatmål var sygdomsfri overlevelse (DFS) vurderet af investigator. Det centrale sekundære resultatmål var OS. Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i DFS og OS for de patienter, som blev randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med placebo. Ved den præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 23,9 måneder var HR for DFS 0,68 (95% CI 0,53; 0,87; p-værdi = 0,0010). Effektræsultater med en median opfølgningstid på 55,8 måneder er opsummeret i tabel 41 og figur 38 og 39.

Tabel 41: Effektræsultater i KEYNOTE-564

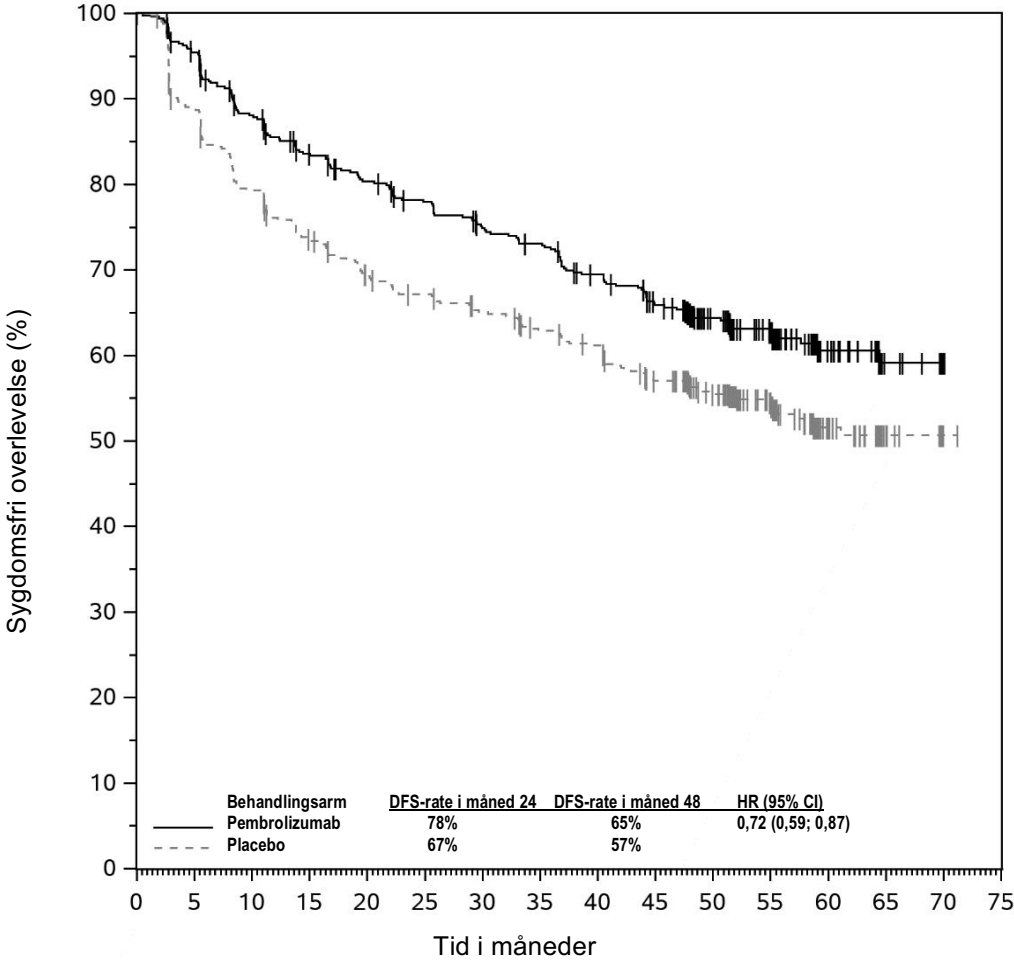
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=496	Placebo n=498
DFS		
Antal (%) patienter med hændelse	174 (35%)	224 (45%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (54,9; NR)
HR* (95% CI)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	55 (11%)	86 (17%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR* (95% CI)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-værdi†	0,0024	

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

† Ensidet p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

NR = Ikke nået

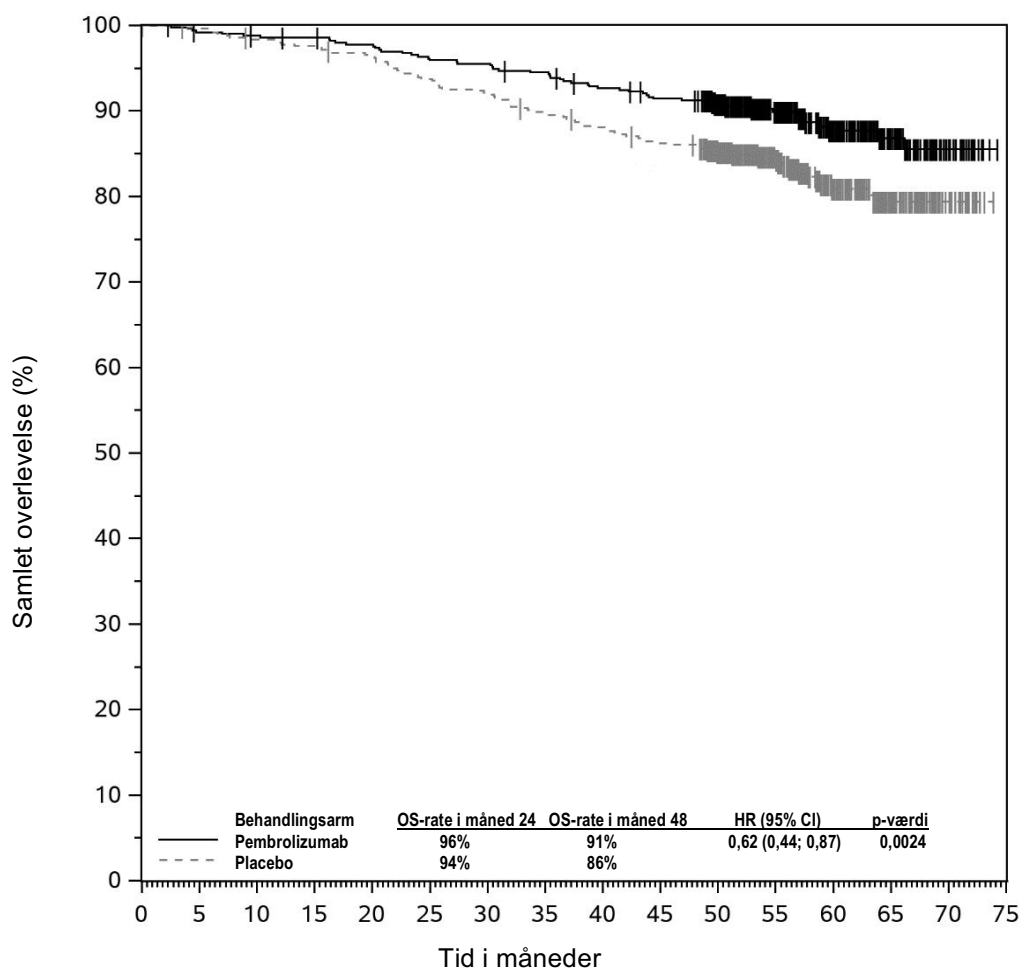
Figur 38: Kaplan-Meier-kurve for sygdomsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-564 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Figur 39: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-564 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Cancertyper med MSI-H eller dMMR

Kolorektal cancer

KEYNOTE-177: Kontrolleret studie med behandlingsnaive CRC-patienter med MSI-H eller dMMR i behandling for metastatisk sygdom

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-177, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie, som inkluderede patienter med tidligere ubehandlet metastatisk CRC med MSI-H eller dMMR. MSI- eller MMR (*mismatch repair*)-tumorstatus blev påvist lokalt ved hjælp af henholdsvis polymerasekædereaktion (PCR) eller IHC. Patienter med autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge eller investigators valg af følgende kemoterapiregimer intravenøst hver 2. uge:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin og FU) eller mFOLFOX6 i kombination med enten bevacizumab eller cetuximab: Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (eller levoleucovorin 200 mg/m²), og FU 400 mg/m² bolus på dag 1, herefter FU 2 400 mg/m² over 46-48 timer. Bevacizumab 5 mg/kg *bw* på dag 1 eller cetuximab 400 mg/m² ved første infusion, herefter 250 mg/m² ugentligt.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin og FU) eller FOLFIRI i kombination med enten bevacizumab eller cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (eller levoleucovorin 200 mg/m²), og FU 400 mg/m² bolus på dag 1, herefter FU 2 400 mg/m² over 46-48 timer. Bevacizumab 5 mg/kg *bw* på dag 1 eller cetuximab 400 mg/m² ved første infusion, herefter 250 mg/m² ugentligt.

Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 efter investigators vurdering eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som fik pembrolizumab uden sygdomsprogression, kunne blive behandlet i op til 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge. Patienterne, som var randomiseret til kemoterapi, blev tilbudt pembrolizumab på tidspunktet for sygdomsprogression.

I alt 307 patienter blev inkluderet og randomiseret til at få pembrolizumab (n=153) eller kemoterapi (n=154). *Baseline*-karakteristika for disse patienter var: medianalder på 63 år (interval: 24 til 93), 47% i alderen 65 år eller derover; 50% mænd; 75% kaukasiere og 16% asiater; henholdsvis 52% og 48% havde ECOG-performance-status på 0 eller 1. Mutationsstatus: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Af de 143 patienter behandlet med kemoterapi fik 56% mFOLFOX6 med eller uden bevacizumab eller cetuximab og 44% fik FOLFIRI med eller uden bevacizumab eller cetuximab.

De primære resultatmål var PFS, baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1, og OS. De sekundære resultatmål var ORR og responsvarighed. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i PFS (HR 0,60; 95% CI 0,45; 0,80; p-værdi 0,0002) for patienter, som blev randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi ved den præspecificerede endelige analyse for PFS. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab og kemoterapi i den endelige OS-analyse, hvor 60% af de patienter, som blev randomiseret til at få kemoterapi, krydsede over til at få efterfølgende anti-PD-1/PD-L1-behandling, inklusive pembrolizumab. I tabel 42 opsummeres de vigtigste effektresultater og figur 40 og 41 viser Kaplan-Meier-kurver for opdateret PFS og OS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 38,1 måneder (interval: 0,2 til 58,7 måneder).

Tabel 42: Effektræsultater i KEYNOTE-177

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=153	Kemoterapi n=154
PFS*		
Antal (%) patienter med hændelse	86 (56%)	117 (76%)
Median i måneder (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
HR [†] (95% CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-værdi [‡]	0,0001	
OS§		
Antal (%) patienter med hændelse	62 (41%)	78 (51%)
Median i måneder (95% CI)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
HR [†] (95% CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-værdi [§]	0,0359	
Objektiv responsrate		
ORR % (95% CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Komplet respons	13%	4%
Partielt respons	32%	29%
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% med varighed ≥ 24 måneder [¶]	84%	34%

* Med yderligere 12 måneders opfølgning efter den præspecificerede endelige analyse for PFS

† Baseret på Cox regressionsmodel

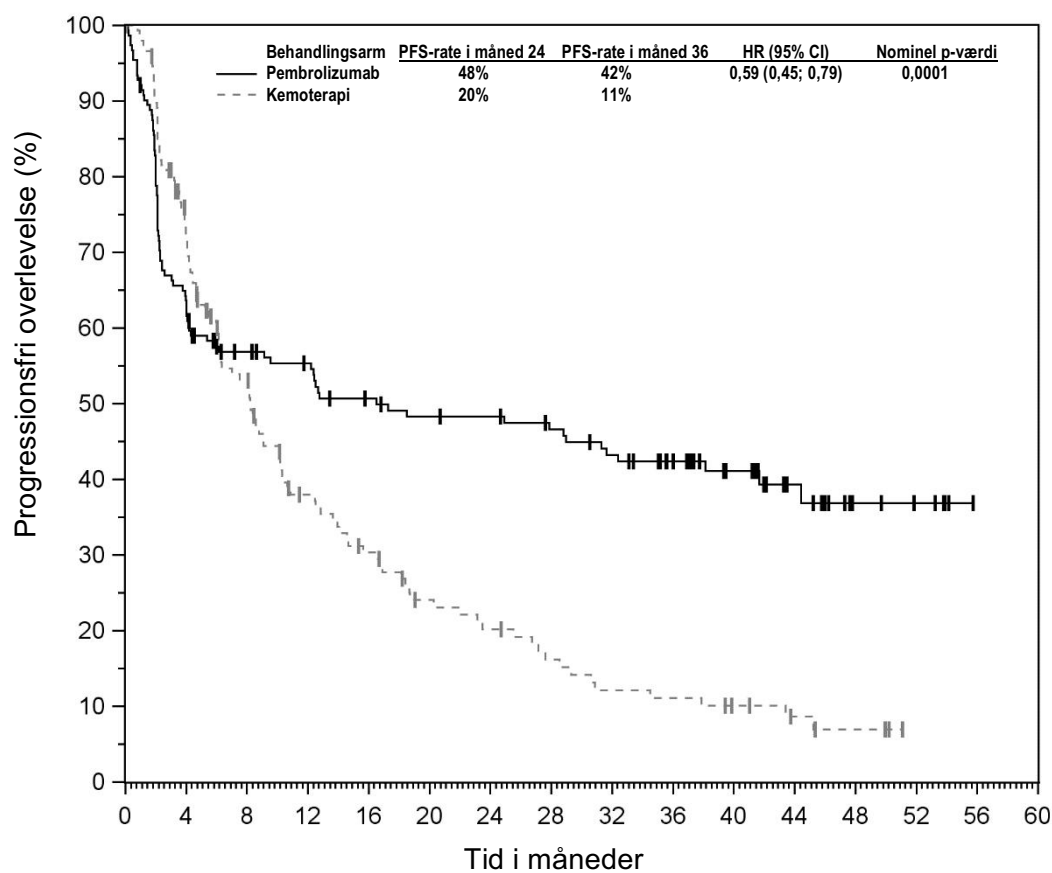
‡ p-værdi er nominel

§ Ikke statistisk signifikant efter justering for multiplicitet

¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

NR = Ikke nået

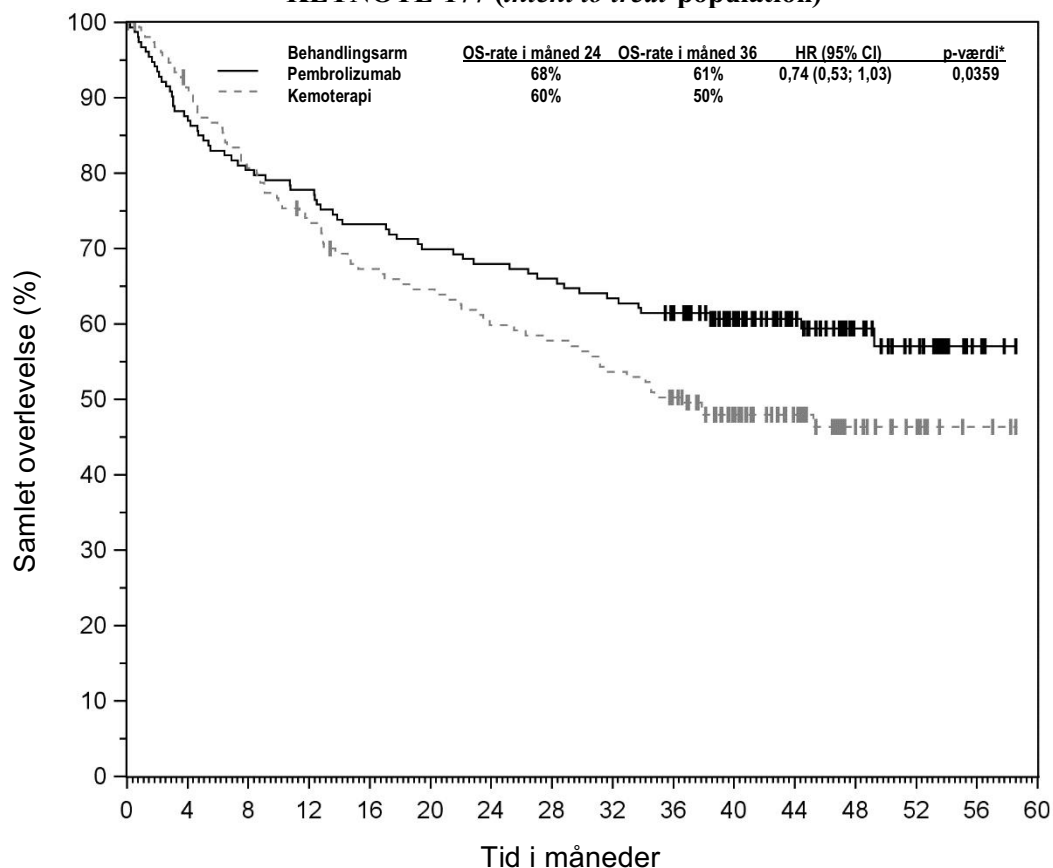
Figur 40: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-177 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Figur 41: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-177 (intent to treat-population)



Antal i risikogrupper

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

* Ikke statistisk signifikant efter justering for multiplicitet

KEYNOTE-164: Åbent studie med patienter med ikke-resektabel eller metastatisk CRC med MSI-H eller dMMR, som har fået forudgående behandling

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-164, et ikke-randomiseret, åbent, fase II-multicenterstudie med flere kohorter, som inkluderede patienter med ikke-resektabel eller metastatisk CRC med MSI-H eller dMMR, som progredierede efter tidligere fluoropyrimidinbaseret behandling i kombination med irinotecan og/eller oxaliplatin.

Patienterne fik pembrolizumab 200 mg hver 3. uge indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Klinisk stabile patienter med initial evidens på sygdomsprogression fik lov til at forblive i behandling, indtil sygdomsprogression var blevet bekræftet. Patienter uden sygdomsprogression blev behandlet i op til 24 måneder (op til 35 serier). Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge.

Hos de 124 patienter, som var inkluderet i KEYNOTE-164, var *baseline*-karakteristika: medianalder på 56 år (35% i alderen 65 år eller derover); 56% mænd; 68% kaukasiere, 27% asiater; henholdsvis 41% og 59% havde ECOG-performance-status på 0 og 1. 12% af patienterne havde BRAF-mutationer, og 36% havde RAS-mutationer; henholdsvis 39% og 34% havde uafklarede BRAF- og RAS-mutationer. 97% af patienterne havde M1-sygdom, og 3% havde M0-sygdom (lokal avanceret, ikke-resektabel). 76% af patienterne havde fået 2 eller flere forudgående behandlingslinjer.

Det primære resultatmål var ORR baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. De sekundære resultatmål inkluderede responsvarighed, PFS og OS. Den mediane opfølgningstid i måneder var 37,3 (interval: 0,1 til 65,2). Effekteresultater er opsummeret i tabel 43.

Tabel 43: Effektræsultater i KEYNOTE-164

Endepunkt	n=124
Objektiv responsrate*	
ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)
Komplet respons	10%
Partielt respons	24%
Responsvarighed*	
Median i måneder (interval)	NR (4,4; 58,5+)
% med varighed ≥ 36 måneder [#]	92%

* Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

[#] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

+ Angiver, at der ikke er progressiv sygdom på tidspunktet for den sidste sygdomsvurdering
NR = Ikke nået

Objektiv respons blev observeret uanset BRAF- eller RAS-mutationsstatus.

Ikke-kolorektal cancer

KEYNOTE-158: Åbent studie med patienter med ikke-resektabel eller metastatisk endometriecancer, ventrikelkræft, tyndtarmskræft, eller galdevejskræft med MSI-H eller dMMR, som har fået forudgående behandling

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt hos 377 patienter med ikke-resektabel eller metastatisk non-CRC solide tumorer med MSI-H eller dMMR, som var inkluderet i et ikke-randomiseret, åbent fase II-multicenterstudie (KEYNOTE-158), inklusive patienter med endometriecancer, ventrikelkræft, tyndtarmskræft, eller galdevejskræft. MSI- eller MMR-tumorstatus blev bestemt prospektivt ved hjælp af henholdsvis PCR eller IHC.

Patienterne fik pembrolizumab 200 mg hver 3. uge indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Klinisk stabile patienter med initial evidens på sygdomsprogression fik lov til at forblive i behandling, indtil sygdomsprogression var blevet bekræftet. Patienter uden sygdomsprogression blev behandlet i op til 24 måneder (op til 35 serier). Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge i løbet af det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Hos de 83 patienter med endometriecancer var *baseline*-karakteristika: medianalder på 64 år (interval: 42 til 86), 46% i alderen 65 år eller derover; 84% kaukasiere, 6% asiater og 4% sorte; og ECOG-performance-status på 0 (46%) og 1 (54%). 98% af patienterne havde M1-sygdom, og 2% havde M0-sygdom. 47% af patienterne havde fået 2 eller flere forudgående behandlingslinjer.

Hos de 67 patienter med ventrikelkræft var *baseline*-karakteristika: medianalder på 68 år (interval: 41 til 89); 61% i alderen 65 år eller derover; 64% mænd, 61% kaukasiere, 25% asiater; og ECOG-performance-status på 0 (43%) og 1 (57%). Alle patienterne havde M1-sygdom. 45% af patienterne havde fået 2 eller flere forudgående behandlingslinjer.

Hos de 33 patienter med tyndtarmskræft var *baseline*-karakteristika: medianalder på 60 år (interval: 21 til 78); 39% i alderen 65 år eller derover; 58% mænd, 85% kaukasiere, 9% asiater; og ECOG-performance-status på 0 (52%) og 1 (48%). 97% af patienterne havde M1-sygdom, og 3% havde M0-sygdom. 33% af patienterne havde fået 2 eller flere forudgående behandlingslinjer. Alle patienter havde en tumorhistologi med adenokarcinom.

Hos de 22 patienter med galdevejskræft var *baseline*-karakteristika: medianalder på 61 år (interval: 40 til 77); 41% i alderen 65 år eller derover; 73% mænd, 91% kaukasiere, 9% asiater; ECOG-performance-status på 0 (45%) og 1 (55%); og 82% havde M1-sygdom, og 18% havde M0-sygdom. 41% af patienterne havde fået 2 eller flere forudgående behandlingslinjer.

Det primære resultatmål var ORR baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. De sekundære resultatmål inkluderede responsvarighed, PFS og OS. Den mediane opfølgningstid i måneder var

53,5 (interval: 1,5 til 99,4) for endometriecancer, 12,9 (interval: 1,0 til 102,6) for ventrikelkræft, 39,4 (interval: 4,2 til 103,0) for tyndtarmskræft, og 19,4 (interval: 1,1 til 97,1) for galdevejskræft. Effektræsultater er opsummeret i tabel 44.

Tabel 44: Effektræsultater i KEYNOTE-158

Endepunkt	Endometrie-cancer n=83	Ventrikelkræft [¶] n=65	Tyndtarmskræft [¶] n=32	Galdevejskræft n=22
Objektiv responsrate*				
ORR % (95% CI)	52% (40,6; 62,9)	40% (28,0; 52,9)	63% (43,7; 78,9)	45% (24,4; 67,8)
Komplet respons	18%	18%	19%	14%
Partielt respons	34%	22%	44%	32%
Responsvæghed*				
Median i måneder (interval)	NR (2,9; 91,9+)	NR (1,9+; 96,1+)	NR (3,7+; 91,4+)	NR (6,2; 92,1+)
% med væghed ≥ 12 måneder [#]	86%	88%	87%	90%
% med væghed ≥ 60 måneder [#]	64%	72%	72%	50%

* Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

Baseret på Kaplan-Meier-estimering

+ Angiver, at der ikke er progressiv sygdom på tidspunktet for den sidste sygdomsvurdering

NR = Ikke nået

¶ Effektanalysepopulationen består af deltagere i *All Participants as Treated* (APaT)-populationen, som blev inkluderet mindst 26 uger forud for cutoff-datoen

Esophagus karcinom

KEYNOTE-590: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos behandlingsnaive patienter med esophagus karcinom

Pembrolizumabs virkning i kombination med kemoterapi blev undersøgt i KEYNOTE-590, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med patienter med lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk esophagus karcinom eller karcinom i den gastroesophageale overgang (GEJ) (Siewert type I). Patienter med aktiv autoimmun sygdom, sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, eller patienter med kendt HER-2 positiv adenokarcinom i GEJ var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra tumorhistologi (planocellulært karcinom *versus* adenokarcinom), geografisk område (Asien *versus* ikke-Asien) og ECOG-performance-status (0 *versus* 1).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 i hver 3-ugers serie i kombination med cisplatin 80 mg/m² intravenøst på dag 1 i hver 3-ugers serie i op til 6 serier og 5-FU 800 mg/m² intravenøst pr. dag på dag 1 til dag 5 i hver 3-ugers serie eller i henhold til lokale standarder for administration af 5-FU.
- Placebo på dag 1 i hver 3-ugers serie i kombination med cisplatin 80 mg/m² intravenøst på dag 1 i hver 3-ugers serie i op til 6 serier og 5-FU 800 mg/m² intravenøst pr. dag på dag 1 til dag 5 i hver 3-ugers serie eller i henhold til lokale standarder for administration af 5-FU.

Behandlingen med pembrolizumab eller kemoterapi fortsatte indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression eller i højst 24 måneder. Patienter, som var randomiseret til pembrolizumab, fik lov til at forsætte behandlingen efter den første sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v 1.1, hvis de var klinisk stabile, indtil det første radiografiske tegn på sygdomsprogression var blevet bekræftet mindst 4 uger senere ved gentagen billeddiagnostisk undersøgelse. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge.

Blandt de 749 patienter i KEYNOTE-590 havde 383 (51%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 10 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for disse 383 patienter var: medianalder på 63 år (interval: 28 til 89), 41% i alderen 65 år eller derover; 82% mænd; 34% kaukasiere og 56% asiater; henholdsvis 43% og 57% havde ECOG-performance-status på 0 og 1. 93% havde M1-sygdom. 75% havde en tumorhistologi med planocellulært karcinom og 25% havde adenokarcinom.

De primære resultatomål var OS og PFS baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST 1.1 hos patienter med planocellulær histologi, CPS ≥ 10 og hos alle patienter. Studiet påviste en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS for alle præspecificerede studiepopulationer. Hos alle patienter, som var randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi, sammenlignet med kemoterapi, var HR for OS 0,73 (95% CI 0,62-0,86) og HR for PFS var 0,65 (95% CI 0,55-0,76). De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST 1.1. I tabel 45 opsummeres de vigtigste effektsresultater fra den præspecificerede analyse hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 10 i KEYNOTE-590 med en median opfølgningstid på 13,5 måneder (interval: 0,5 til 32,7 måneder). Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS er vist i figur 42 og 43.

Tabel 45: Effektsresultater for pembrolizumab plus kemoterapi i KEYNOTE-590 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10)

Endepunkt	Pembrolizumab Cisplatin-kemoterapi 5-FU n=186	Standard- behandling* n=197
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Median i måneder [†] (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
HR [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-værdi [§]	< 0,0001	
PFS [¶]		
Antal (%) patienter med hændelse	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Median i måneder [†] (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
HR [‡] (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-værdi [§]	< 0,0001	
Objektiv responsrate [¶]		
ORR [§] % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Komplet respons	5,9%	2,5%
Partielt respons	45,2%	24,4%
p-værdi [#]	< 0,0001	
Responsvarighed ^{¶,b}		
Median i måneder (interval)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% med varighed ≥ 6 måneder [†]	80,2%	47,7%
% med varighed ≥ 12 måneder [†]	43,7%	23,2%
% med varighed ≥ 18 måneder [†]	33,4%	10,4%

* Cisplatin og 5-FU

[†] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

[‡] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[§] Ensidede p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra geografisk område (Asien *versus* resten af verden) og tumorhistologi (adenokarcinom *versus* planocellulært karcinom) og ECOG-performance-status (0 *versus* 1)

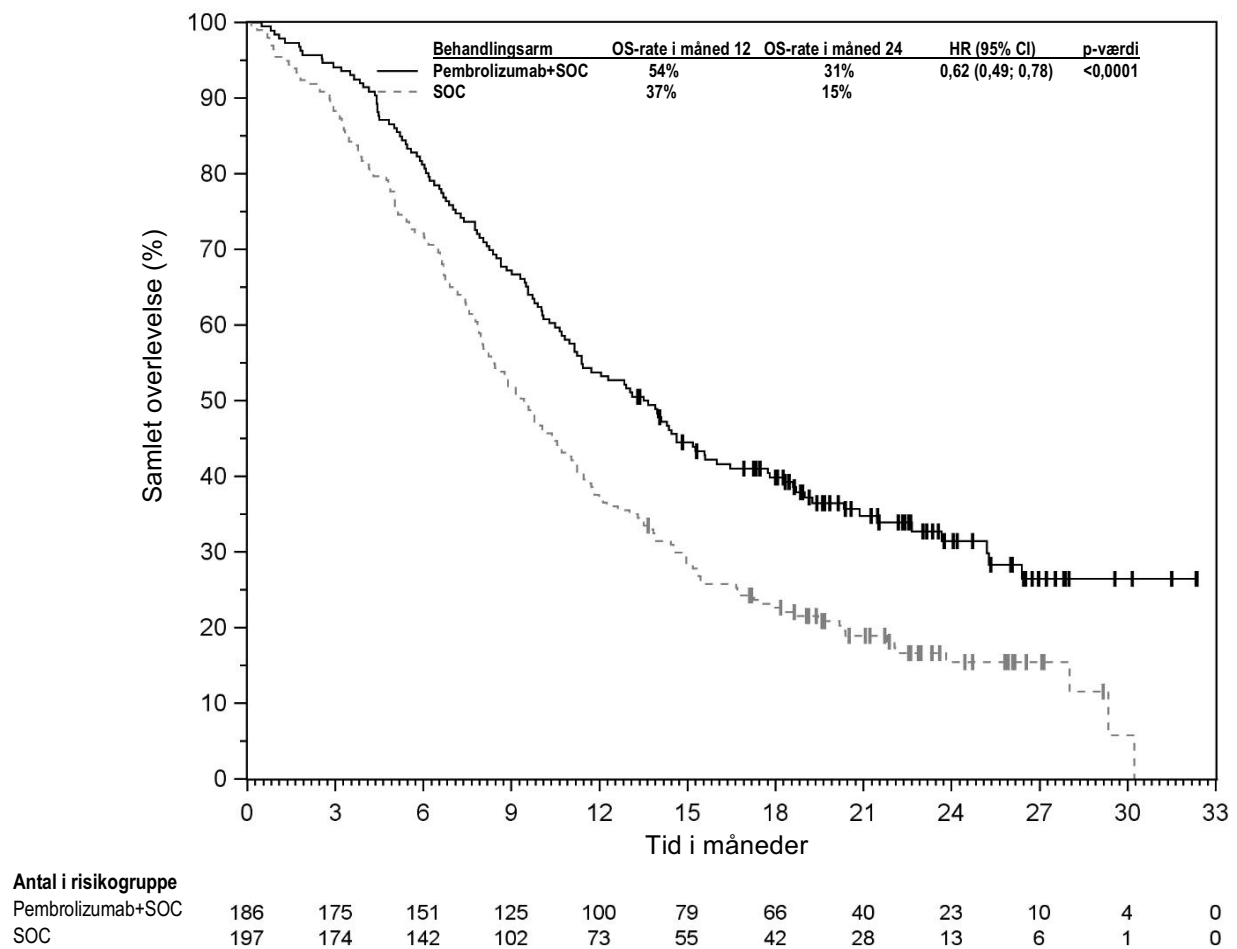
[¶] Investigator-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[#] Ensidede p-værdi til testning. H0: forskel i % = 0 *versus* H1: forskel i % > 0

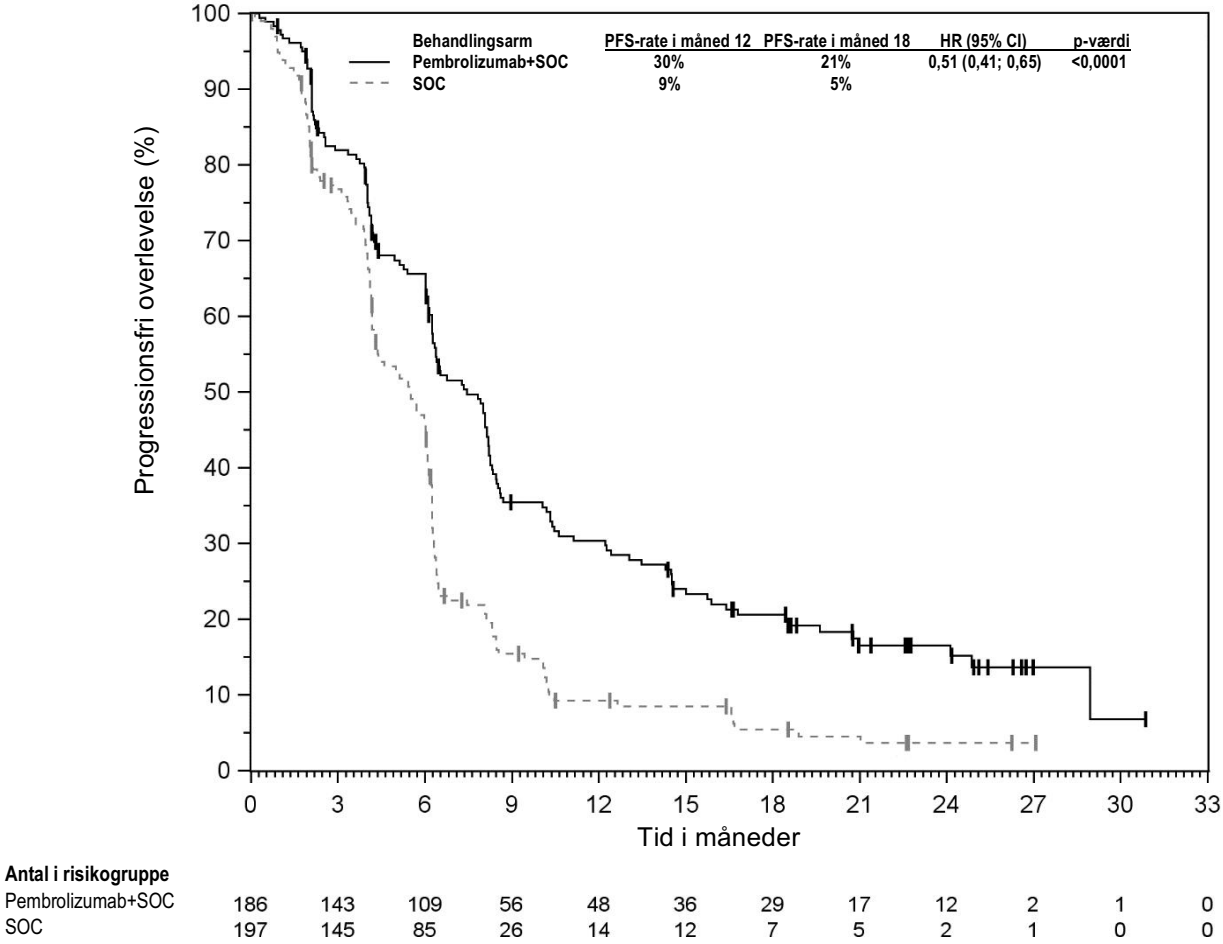
^b Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

I alt 32 patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 i alderen ≥ 75 år blev inkluderet i KEYNOTE-590 (18 i kombinationsbehandlingen med pembrolizumab og 14 i kontrolgruppen). Data vedrørende pembrolizumabs virkning i kombination med kemoterapi er begrænset i denne patientpopulation.

Figur 42: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-590 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10)



Figur 43: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-590 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10)



Triple-negativ brystkræft

KEYNOTE-522: Kontrolleret studie med neoadjuverende og adjuverende behandling hos patienter med lokalt avanceret, inflammatorisk eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv

Pembrolizumabs virkning i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling og efterfulgt af monoterapi som post-operativ adjuverende behandling blev undersøgt i det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudie KEYNOTE-522. Hvis det var indiceret, fik patienterne adjuverende strålebehandling forud for eller samtidig med pembrolizumab eller placebo adjuverende behandling. De vigtigste inklusionskriterier for dette studie var lokalt avanceret, inflammatorisk eller tidlig TNBC med høj risiko for recidiv (tumorstørrelse > 1 cm, men ≤ 2 cm i diameter med lymfeknudeinvolvering eller tumorstørrelse > 2 cm i diameter uanset lymfeknudeinvolvering), uanset PD-L1-tumorekspression. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra lymfeknudestatus (positiv *versus* negativ), tumorstørrelse (T1/T2 *versus* T3/T4) og valg af carboplatin (dosering hver 3. uge *versus* ugentlig). Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten pembrolizumab eller placebo via intravenøs infusion:

- 4 serier neoadjuverende pembrolizumab 200 mg hver 3. uge eller placebo på dag 1 i serie 1-4 af behandlingsregimet i kombination med:
 - Carboplatin
 - AUC 5 mg/ml/min hver 3. uge på dag 1 i serie 1-4 af behandlingsregimet **eller** AUC 1,5 mg/ml/min hver uge på dag 1, 8 og 15 i serie 1-4 af behandlingsregimet **og**
 - Paclitaxel 80 mg/m² hver uge på dag 1, 8 og 15 i serie 1-4 af behandlingsregimet
- Efterfulgt af yderligere 4 serier neoadjuverende pembrolizumab 200 mg hver 3. uge eller placebo på dag 1 i serie 5-8 af behandlingsregimet i kombination med:
 - Doxorubicin 60 mg/m² **eller** epirubicin 90 mg/m² hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8 af behandlingsregimet **og**
 - Cyclophosphamid 600 mg/m² hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8 af behandlingsregimet
- Efter operation blev der administreret 9 serier adjuverende pembrolizumab 200 mg hver 3. uge eller placebo.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte indtil afslutning af behandlingen (17 serier), sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, sygdomsrecidiv i den adjuverende fase eller uacceptabel toksicitet.

Der blev randomiseret i alt 1.174 patienter. Karakteristika for studiepopulationen var: medianalder på 49 år (interval: 22 til 80); 11% i alderen 65 år eller derover; 99,9% kvinder; 64% kaukasiere; 20% asiater, 5% sorte og 2% indfødte/oprindelige amerikanere eller indfødte fra Alaska; ECOG-performance-status på 0 (87%) og 1 (13%); 56% var præmenopausale og 44% var postmenopausale; 7% havde primær tumor 1 (T1), 68% T2, 19% T3 og 7% T4; 49% havde lymfeknudeinvolvering 0 (N0), 40% N1, 11% N2 og 0,2% N3; 1,4% af patienterne havde inflammatorisk brystkræft; 75% af patienterne havde samlet stadie II, og 25% havde stadie III.

De to primære resultatmål var pCR og EFS. pCR blev defineret som fravær af invasiv kræft i brystet og lymfeknuder (ypT0/Tis ypN0) og blev vurderet af den blinde lokale patolog på tidspunktet for definitiv operation. EFS blev defineret som tiden fra randomisering til første forekomst af en eller flere af følgende hændelser: sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, lokal eller fjernrecidiv, anden primær malign sygdom eller død uanset årsag. OS var et sekundært resultatmål.

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i forskellen i pCR-rate ved dets præspecificerede primære analyse (n=602), pCR-raterne var 64,8% (95% CI: 59,9%; 69,5%) i pembrolizumab-armen og 51,2% (95% CI: 44,1%; 58,3%) i placebo-armen, med en behandlingsforskel på 13,6% (95% CI: 5,4%; 21,8%; p-værdi 0,00055). Studiet viste også en statistisk signifikant forbedring i EFS ved dets præspecificerede interimanalyse (median opfølgningstid for alle patienter på 37,8 måneder (interval: 2,7-48,0 måneder), HR=0,63 (95% CI: 0,48; 0,82; p-værdi 0,00031)). Ved en

median opfølgningstid for alle patienter på 73,1 måneder (interval: 2,7-83,9 måneder) viste studiet også en statistisk signifikant forbedring i OS.

Resultater rapporteret fra den præspecificerede endelige pCR-analyse (n=1.002) og de vigtigste effektresultater fra den præspecificerede EFS- og OS-interimanalyse ved en median opfølgningstid for alle patienter på 73,1 måneder (interval: 2,7-83,9 måneder) er opsummeret i tabel 46.

Kaplan-Meier-kurver for EFS og OS er vist i figur 44 og 45.

Tabel 46: Effekresultater i KEYNOTE-522

Endepunkt	Pembrolizumab med kemoterapi/pembrolizumab	Placebo med kemoterapi/placebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Antal patienter med pCR	428	182
pCR-rate (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Estimat for behandlingsforskel (%) (95% CI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-værdi‡	0,00221	
EFS	n=784	n=390
Antal (%) patienter med hændelse	159 (20,3%)	114 (29,2%)
HR (95% CI)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
OS^b	n=784	n=390
Antal (%) patienter med hændelse	115 (14,7%)	85 (21,8%)
HR (95% CI)¶	0,66 (0,50; 0,87)	
p-værdi [#]	0,00150	

* Baseret på den præspecificerede endelige pCR-analyse (sammenlignet med et signifikansniveau på 0,0028)

† Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra lymfeknudestatus, tumorstørrelse og valg af carboplatin

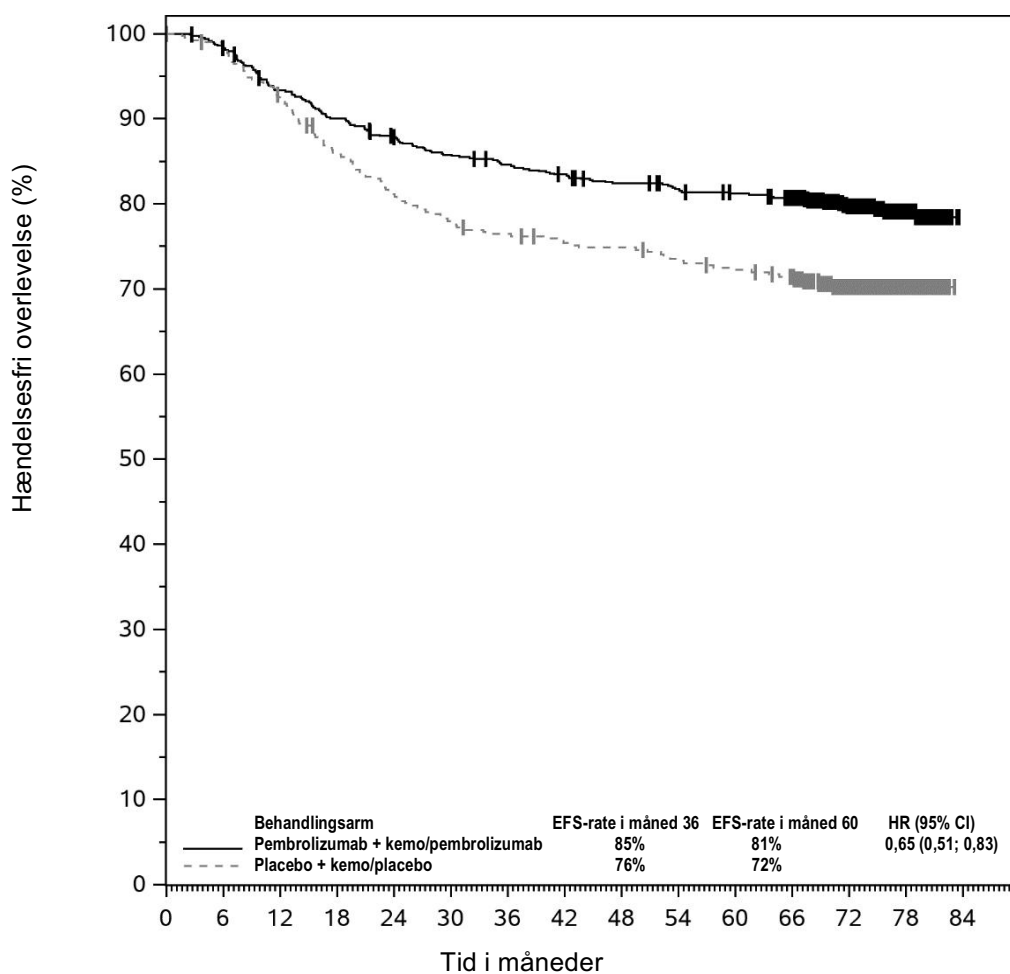
‡ Ensidede p-værdi til testning. H0: forskel i % = 0 versus H1: forskel i % > 0

¶ Baseret på Cox regressionsmodel med Efrons *method of tie handling* med behandling som kovariat stratificeret ud fra lymfeknudestatus, tumorstørrelse og valg af carboplatin

^b Baseret på den præspecificerede OS-interimanalyse (sammenlignet med et signifikansniveau på 0,00503)

[#] Ensidede p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra lymfeknudestatus, tumorstørrelse og valg af carboplatin

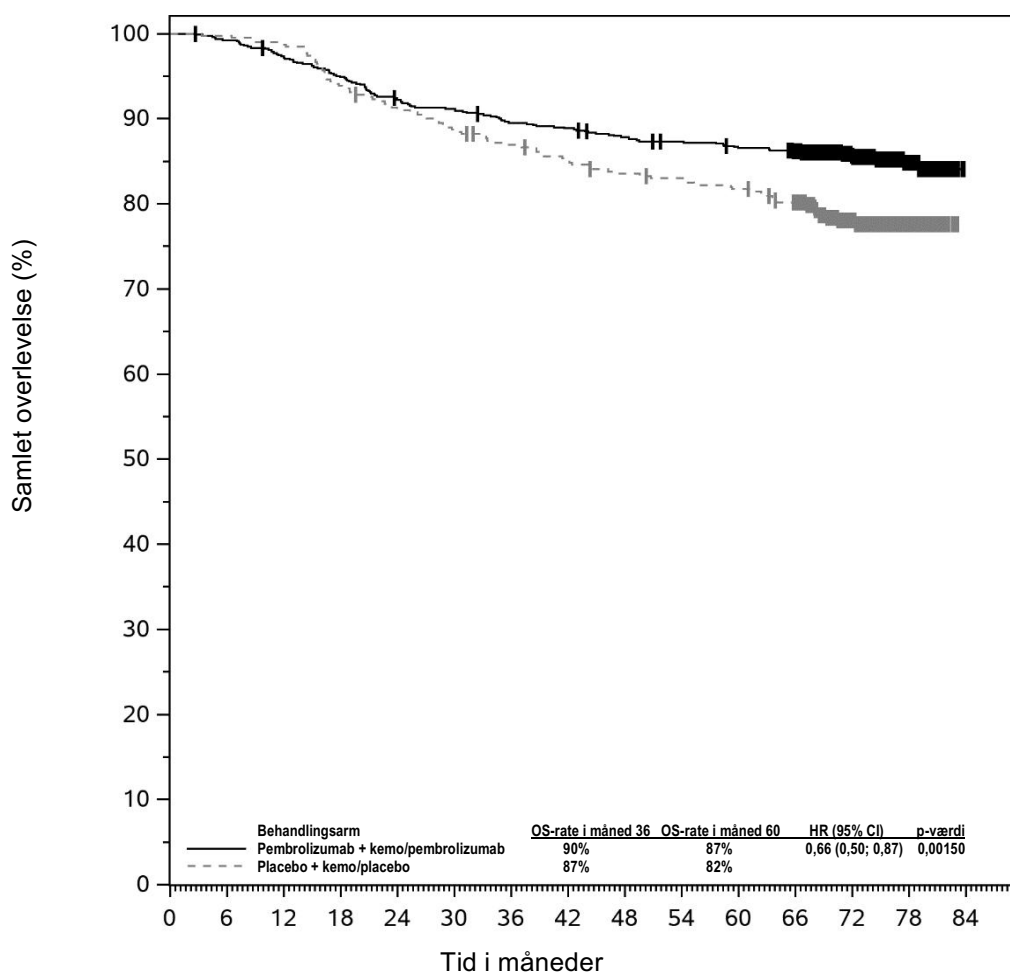
Figur 44: Kaplan-Meier-kurve for hændelsesfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-522 (*intent to treat*-population)



Antal i risikogruppe

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

Figur 45: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-522 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

KEYNOTE-355: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos TNBC-patienter, der ikke tidligere er behandlet for metastatisk sygdom

Pembrolizumabs virkning i kombination med paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabin og carboplatin blev undersøgt i KEYNOTE-355, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie. De vigtigste inklusionskriterier var lokal recidiverende ikke-resektabel eller metastatisk TNBC, uanset PD-L1-tumorekspression, ikke tidligere behandlet med kemoterapi for avanceret sygdom. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet.

Randomiseringen blev stratificeret ud fra kemoterapibehandling (paclitaxel eller nab-paclitaxel *versus* gemcitabin og carboplatin), PD-L1-tumorekspression (CPS ≥ 1 *versus* CPS < 1), og forudgående behandling med den samme klasse af kemoterapi som neoadjuverende behandling (ja *versus* nej). Patientene blev randomiseret i forholdet 2:1 til en af følgende behandlingsarme med intravenøs infusion:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 hver 3. uge i kombination med nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller paclitaxel 90 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller gemcitabin 1 000 mg/m² og carboplatin AUC 2 mg/ml/min på dag 1 og 8 hver 21. dag.
- Placebo på dag 1 hver 3. uge i kombination med nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller paclitaxel 90 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC 2 mg/ml/min på dag 1 og 8 hver 21. dag.

Behandling med pembrolizumab eller placebo, begge i kombination med kemoterapi, fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST 1.1 efter investigators vurdering, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Kemoterapi kunne fortsætte i henhold til standardbehandling. Administration af pembrolizumab var tilladt efter sygdomsprogression i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at patienten havde en klinisk fordel. Vurdering af tumorstatus blev foretaget i uge 8, 16 og 24, herefter hver 9. uge i løbet af det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 847 randomiserede patienter i KEYNOTE-355 havde 636 (75%) tumorer, der udtrykte PD-L1 med $\text{CPS} \geq 1$, og 323 (38%) havde PD-L1-tumorekspression $\text{CPS} \geq 10$. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for de 323 patienter med PD-L1-tumorekspression $\text{CPS} \geq 10$ inkluderede: medianalder på 53 år (interval: 22 til 83); 20% i alderen 65 år eller derover; 100% kvinder; 69% kaukasiere, 20% asiater og 5% sorte; ECOG-performance-status på 0 (61%) og 1 (39%); 67% var postmenopausale; 3% havde hjernemetastaser i anamnesen og 20% havde et sygdomsfrit interval på < 12 måneder.

De to primære resultatomål var PFS, baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1, og OS. De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Studiet påviste en statistisk signifikant forbedring i PFS ved dets præspecificerede interimanalyse (HR 0,65; 95% CI 0,49; 0,86; p-værdi 0,0012) og i OS ved den endelige analyse for patienter med PD-L1-ekspression $\text{CPS} \geq 10$ randomiseret til armen med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi. I tabel 47 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 46 og 47 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 20,2 måneder (interval: 0,3 til 53,1 måneder) for patienter med PD-L1-tumorekspression $\text{CPS} \geq 10$.

Tabel 47: Effektræsultater hos patienter med CPS ≥ 10 i KEYNOTE-355

Endepunkt	Pembrolizumab med kemoterapi* n=220	Placebo med kemoterapi* n=103
PFS[†]		
Antal (%) patienter med hændelse	144 (65%)	81 (79%)
HR [‡] (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-værdi [§]	0,0018	
Median i måneder (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	155 (70%)	84 (82%)
HR [‡] (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-værdi [¶]	0,0093	
Median i måneder (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Objektiv responsrate[†]		
ORR % (95% CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Komplet respons	17%	14%
Partielt respons	35%	27%
Responsvarighed[†]		
Median i måneder (interval)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% med varighed ≥ 6 måneder [#]	82%	60%
% med varighed ≥ 12 måneder [#]	56%	38%

* Kemoterapi: paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabin og carboplatin

[†] BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[‡] Baseret på Cox regressionsmodel med Efrons *method of tie handling* med behandling som kovariat stratificeret ud fra kemoterapi i studiet (taxan *versus* gemcitabin og carboplatin) og forudgående behandling med samme klasse af kemoterapi som neoadjuverende behandling (ja *versus* nej)

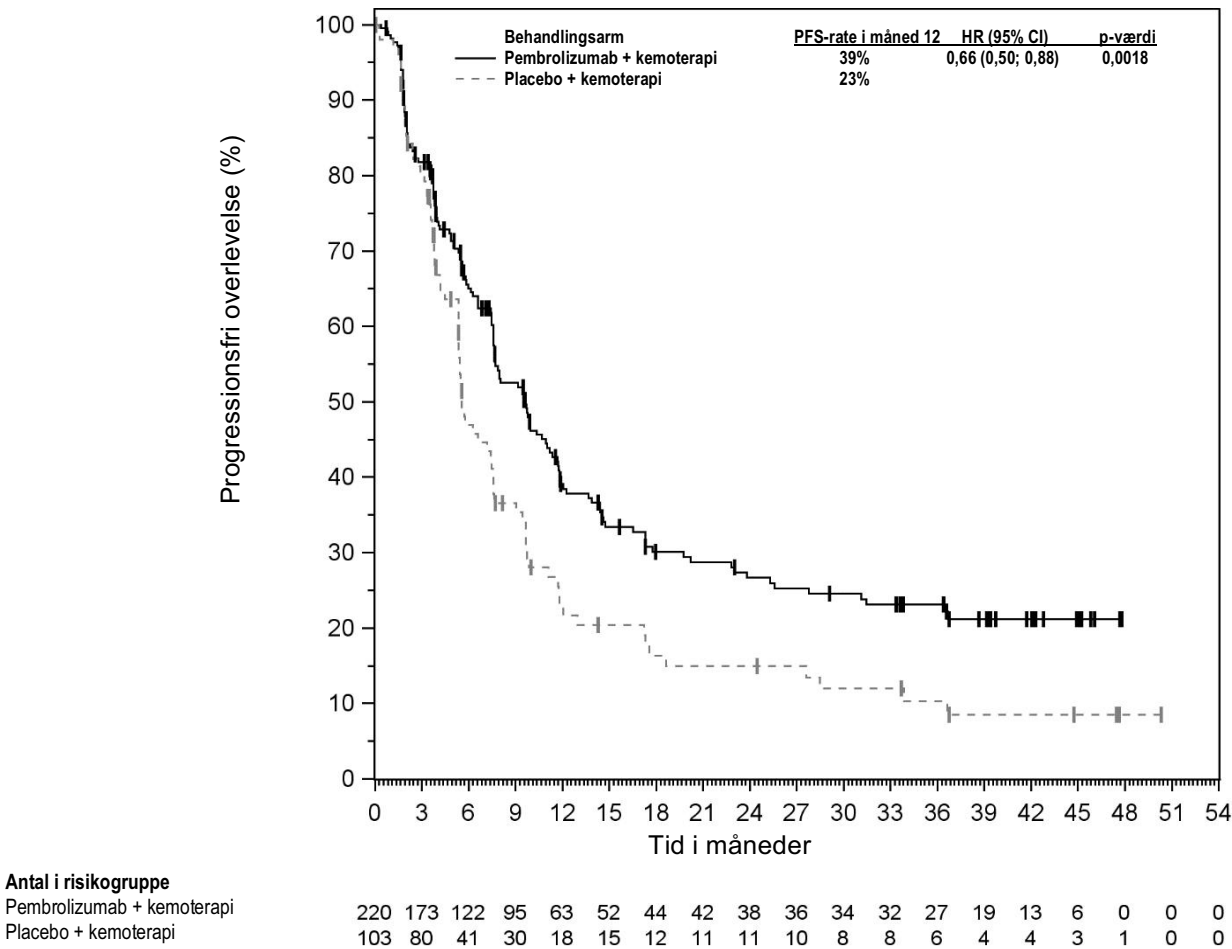
[§] Nominel p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra kemoterapi i studiet (taxan *versus* gemcitabin og carboplatin) og forudgående behandling med samme klasse af kemoterapi som neoadjuverende behandling (ja *versus* nej). Ved den præspecificerede interimanalyse af PFS (median opfølgningstid på 19,2 måneder) blev der nået statistisk signifikant superioritet for PFS ved at sammenligne pembrolizumab/kemoterapi med placebo/kemoterapi p-værdi 0,0012

[¶] Ensided p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra kemoterapi i studiet (taxan *versus* gemcitabin og carboplatin) og forudgående behandling med samme klasse af kemoterapi som neoadjuverende behandling (ja *versus* nej). OS-ræsultater opfyldte den præspecificerede grænse for virkning på 0,0113 for statistisk signifikans

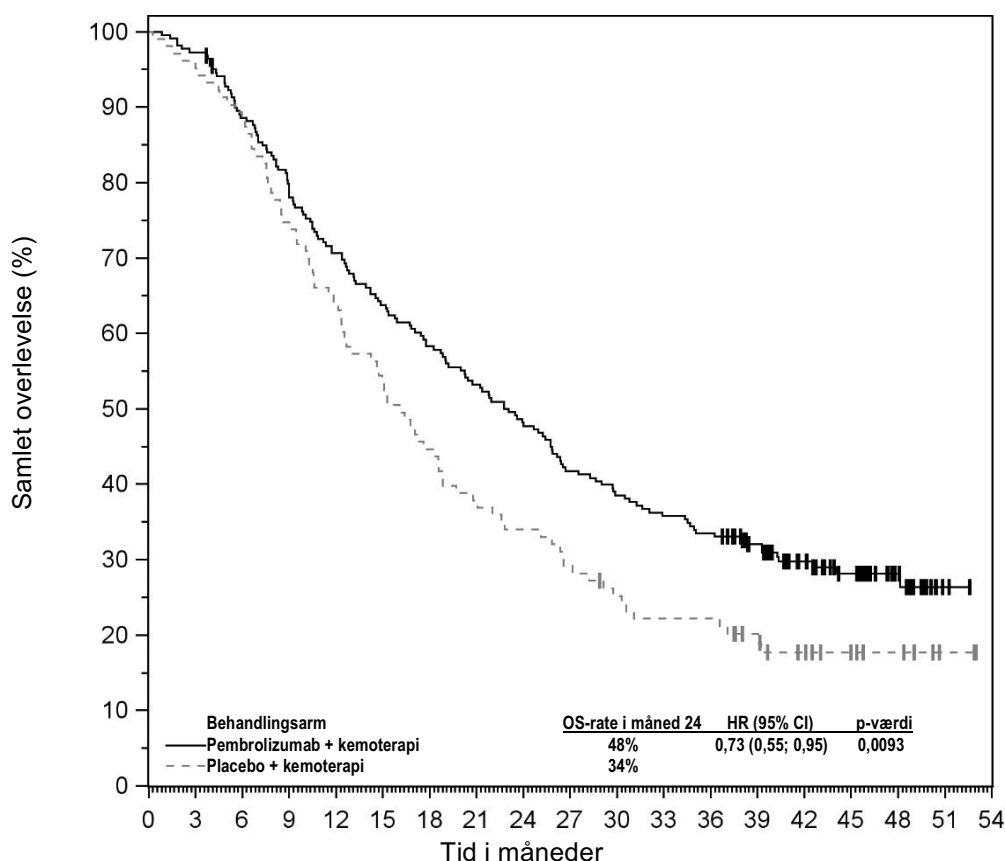
[#] Fra produktgrænsemetoden (*product-limit method*) (Kaplan-Meier) for censurerede data

+ Angiver, at der ikke er progressiv sygdom på tidspunktet for den sidste sygdomsvurdering

Figur 46: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10) i KEYNOTE-355



Figur 47: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10) i KEYNOTE-355



Antal i risikogruppe
Pembrolizumab + kemoterapi
Placebo + kemoterapi

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

Endometriecancer

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Kontrolleret studie med kombinationsbehandling til behandling af patienter med primær avanceret eller recidiverende EC

Pembrolizumabs virkning i kombination med paclitaxel og carboplatin blev undersøgt i KEYNOTE-868 (NRG-GY018), et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med 810 patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer, inklusive patienter med dMMR- og pMMR-tumorer. Patienterne havde ikke fået forudgående systemisk behandling eller havde fået forudgående kemoterapi som adjuverende behandling. Patienter, som havde fået forudgående adjuverende kemoterapi var egnede, hvis deres kemoterapifrie interval var mindst 12 måneder. Patienter med endometrioidt sarkom, inklusive karcinosarkom, eller patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede. Randomiseringen blev stratificeret ud fra MMR-status, ECOG-performance-status (0 eller 1 *versus* 2), og forudgående adjuverende kemoterapi. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge, paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/min i 6 serier, efterfulgt af pembrolizumab 400 mg hver 6. uge i op til 14 serier.
- Placebo hver 3. uge, paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/min i 6 serier, efterfulgt af placebo hver 6. uge i op til 14 serier.

Al studiemedicin blev administreret som en intravenøs infusion på dag 1 i hver behandlingsserie. Behandling fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i højst 20 serier (op til ca. 24 måneder). Patienter med målbar sygdom, der havde stabil sygdom defineret i henhold til RECIST, eller partielt respons ved afslutningen af serie 6, fik lov til at fortsætte behandlingen med paclitaxel og carboplatin sammen med pembrolizumab eller placebo i op til 10 serier efter investigators vurdering. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge i løbet af de første 9 måneder og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 810 randomiserede patienter havde 222 (27%) dMMR-tumorstatus, og 588 (73%) havde pMMR-tumorstatus.

Karakteristika for dMMR-populationen var: medianalder på 66 år (interval: 37 til 86), 55% i alderen 65 år eller derover; 79% kaukasiere, 9% sorte og 3% asiater; 5% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere; 64% med ECOG-performance-status 0, 33% med ECOG-performance-status 1 og 3% med ECOG-performance-status 2; 61% med recidiverende sygdom og 39% med primær eller persisterende sygdom; 5% havde fået forudgående adjuverende kemoterapi og 43% havde fået forudgående strålebehandling. De histologiske subtyper var endometrioidt karcinom (24% grad 1, 43% grad 2 og 14% grad 3), adenokarcinom - ikke yderligere specificeret (*Not Otherwise Specified*, (NOS)) (11%), og andet (8% inklusive dedifferentieret/udifferentieret karcinom, serøst karcinom og blandet epitelialt karcinom).

Karakteristika for pMMR-populationen var: medianalder på 66 år (interval: 29 til 94), 54% i alderen 65 år eller derover; 72% kaukasiere, 16% sorte og 5% asiater; 6% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere; 67% med ECOG-performance-status 0, 30% med ECOG-performance-status 1 og 3% med ECOG-performance-status 2; 56% med recidiverende sygdom og 44% med primær eller persisterende sygdom; 26% havde fået forudgående adjuverende kemoterapi og 41% havde fået forudgående strålebehandling. De histologiske subtyper var endometrioidt karcinom (17% grad 1, 19% grad 2 og 16% grad 3), serøst karcinom (26%), adenokarcinom NOS (10%), clearcelle karcinom (7%), og andet (5% inklusive blandet epitelialt karcinom og dedifferentieret/udifferentieret karcinom).

Det primære resultatmål var PFS baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST 1.1 i dMMR-populationen og pMMR-populationen. De sekundære resultatmål var OS, ORR og responsvarighed i dMMR-populationen og pMMR-populationen. Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i PFS for patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi i både dMMR-populationen og pMMR-populationen. Den mediane opfølgningstid var henholdsvis 13,6 måneder (interval: 0,6 til 39,4 måneder) og 8,7 måneder (interval: 0,1 til 37,2 måneder) i dMMR-populationen og pMMR-populationen. OS-endepunktet blev ikke vurderet formelt ved kontrol af multiplicitet. OS-resultaterne var umodne. Effekresultater ud fra MMR-status er opsummeret i tabel 48. Kaplan-Meier-kurver for PFS ud fra MMR-status er vist i henholdsvis figur 48 og 49.

Tabel 48: Effektræsultater i KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Endepunkt	dMMR-population		pMMR-population	
	Pembrolizumab med kemoterapi* n=110	Placebo med kemoterapi* n=112	Pembrolizumab med kemoterapi* n=294	Placebo med kemoterapi* n=294
PFS				
Antal (%) patienter med hændelse	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Median i måneder (95% CI)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
HR [†] (95% CI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-værdi [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Antal (%) patienter med hændelse	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
HR [†] (95% CI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Objektiv responsrate				
Antal deltagere med målbar sygdom ved baseline	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR [¶] % (95% CI)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)
Responsvarighed				
Median i måneder (interval)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

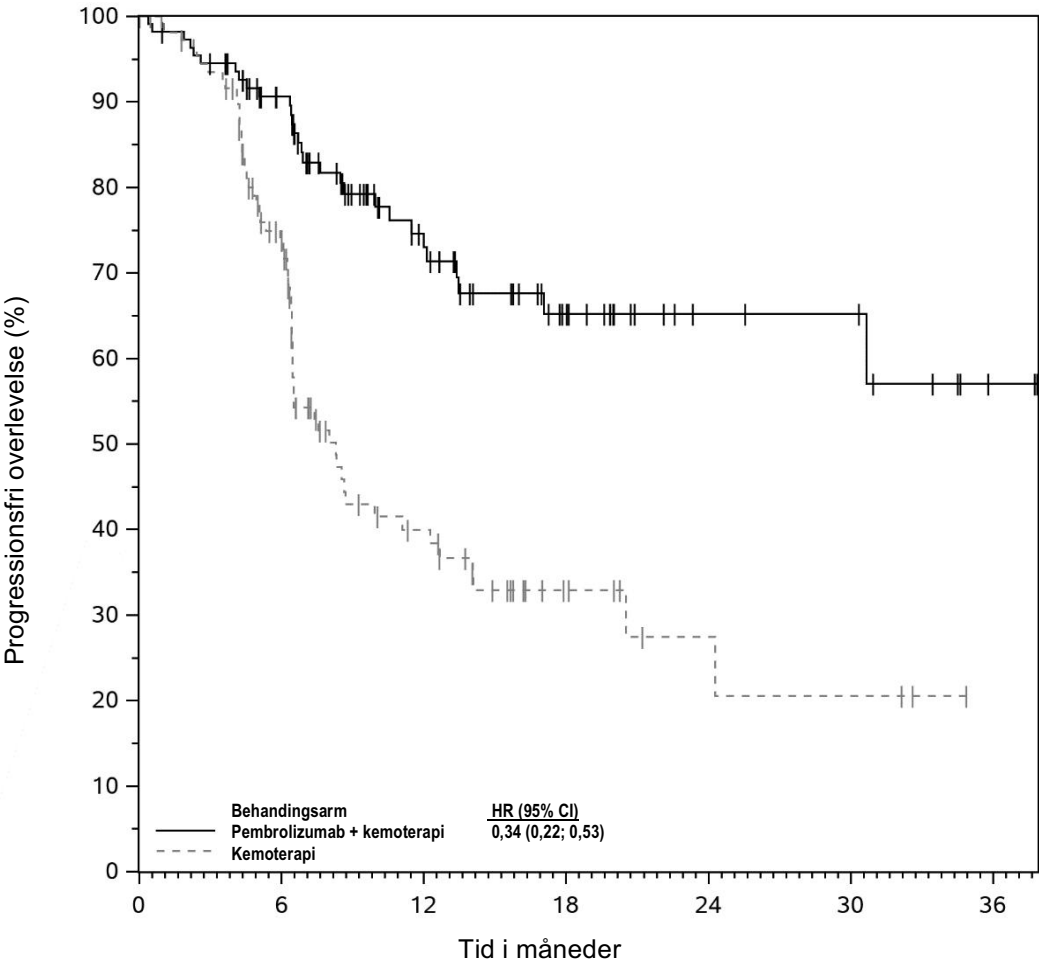
* Kemoterapi (paclitaxel og carboplatin)

[†] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Ensided p-værdi baseret på stratificeret log rank-test (sammenlignet med en alfagrænse på 0,00207 for dMMR og 0,00116 for pMMR)

[¶] Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons
NR = ikke nået

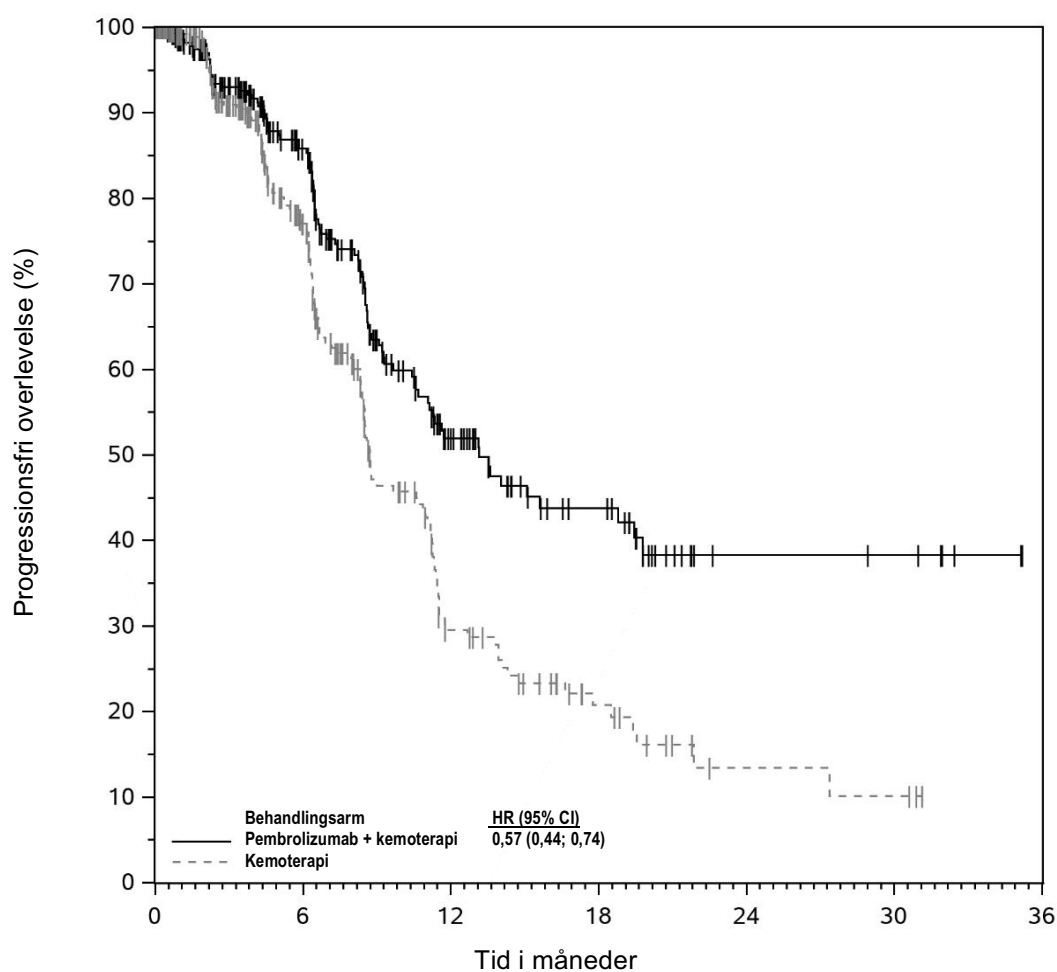
Figur 48: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i dMMR-populationen i KEYNOTE-868 (NRG-GY018)



Antal i risikogruppe
 Pembrolizumab + kemoterapi
 Kemoterapi

	0	6	12	18	24	30	36
Pembrolizumab + kemoterapi	110	85	45	24	10	9	2
Kemoterapi	112	69	25	9	4	3	0

Figur 49: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i pMMR-populationen i KEYNOTE-868 (NRG-GY018)



Antal i risikogruppe

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

KEYNOTE-775: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos patienter med avanceret EC, der tidligere har været i behandling med systemisk kemoterapi

Pembrolizumabs virkning i kombination med lenvatinib blev undersøgt i KEYNOTE-775, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med avanceret EC, som tidligere havde været i behandling med mindst et forudgående platinbaseret kemoterapiregime i enhver *setting*, inklusive neoadjuverende og adjuverende behandling. Deltagerne kan have fået op til 2 platinbaserede terapier i alt, så længe én af dem blev givet som neoadjuverende eller adjuverende behandling. Patienter med endometrioidt sarkom, karcinosarkom, allerede eksisterende grad ≥ 3 fistel, ukontrolleret blodtryk ($> 150/90$ mmHg), signifikant nedsat hjerte-kar-funktion eller kardiovaskulær hændelse inden for de seneste 12 måneder, eller patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra MMR-status (dMMR eller pMMR [*mismatch repair proficient*]) ved hjælp af en valideret IHC-test. pMMR-stratum blev yderligere stratificeret ud fra ECOG-performance-status, geografisk område og tidligere strålebehandling mod pelvis. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge i kombination med lenvatinib 20 mg oralt en gang dagligt.
- investigators valg bestående af enten doxorubicin 60 mg/m² hver 3. uge, eller paclitaxel 80 mg/m² en gang om ugen, 3 uger med behandling/1 uge med stop af behandling.

Behandling med pembrolizumab og lenvatinib fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 og baseret på BICR-vurdering, uacceptabel toksicitet, eller for pembrolizumab, i højst 24 måneder. Administration af studiebehandlingen var tilladt efter sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST, hvis den behandlende investigator vurderede, at patienten havde klinisk gavn af og kunne tåle behandlingen. I alt 121/411 (29%) af de pembrolizumab- og lenvatinib-behandlede patienter fik fortsat studiebehandling efter sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST. Den mediane varighed af behandling efter progression var 2,8 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 8. uge.

I alt 827 patienter blev inkluderet og randomiseret til pembrolizumab i kombination med lenvatinib (n=411) eller investigators valg af doxorubicin (n=306) eller paclitaxel (n=110). *Baseline*-karakteristika for disse patienter var: medianalder på 65 år (interval: 30 til 86), 50% i alderen 65 år eller derover; 61% kaukasiere, 21% asiater og 4% sorte; ECOG-performance-status på 0 (59%) eller 1 (41%), og 84% med pMMR-tumorstatus og 16% med dMMR-tumorstatus. De histologiske subtyper var endometrioidt karcinom (60%), serøst karcinom (26%), clearcelle karcinom (6%), blandet (5%) og andet (3%). Alle 827 af disse patienter fik forudgående systemisk behandling for EC: 69% havde fået 1, 28% havde fået 2, og 3% havde fået 3 eller flere forudgående systemiske behandlinger. 37% af patienterne fik kun forudgående neoadjuverende eller adjuverende behandling.

De primære resultatmål var OS og PFS (baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). Det sekundære resultatmål var ORR baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Ved den præspecificerede interimanalyse viste studiet en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS med en median opfølgningstid på 11,4 måneder (interval: 0,3 til 26,9 måneder). Den præspecificerede endelige analyse af OS med ca. 16 måneders yderligere opfølgning efter interimanalysen (samlet median opfølgningstid på 14,7 måneder [interval: 0,3 til 43,0 måneder]) blev udført uden justering for multiplicitet. Effektræsultater ud fra MMR-subgrupper var konsistente med de samlede studieresultater. Resultater for PFS, ORR og responsvarighed ved interimanalysen og OS-resultater ved den endelige analyse er opsummeret i tabel 49. Kaplan-Meier-kurver for den endelige analyse af OS og interimanalysen af PFS er vist i henholdsvis figur 50 og 51.

Tabel 49: Effektræsultater i KEYNOTE-775

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge Lenvatinib n=411	Kemoterapi* n=416
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	276 (67%)	329 (79%)
Median i måneder (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
HR [†] (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
PFS[§]		
Antal (%) patienter med hændelse	281 (68%)	286 (69%)
Median i måneder (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
HR [†] (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate[§]		
ORR [§] % (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Komplet respons	7%	3%
Partielt respons	25%	12%
p-værdi [¶]	< 0,0001	
Responsvarighed[§]		
Median i måneder [#] (interval)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doxorubicin eller paclitaxel

† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

‡ Ensideset nominal p-værdi for den endelige analyse baseret på stratificeret log rank-test. Ved den præspecificerede interimanalyse af OS med en median opfølgningstid på 11,4 måneder (interval: 0,3 til 26,9 måneder) blev der nået statistisk signifikant superioritet for OS ved at sammenligne kombinationen af pembrolizumab og lenvatinib med kemoterapi (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75], p-værdi < 0,0001)

§ Ved den præspecificerede interimanalyse

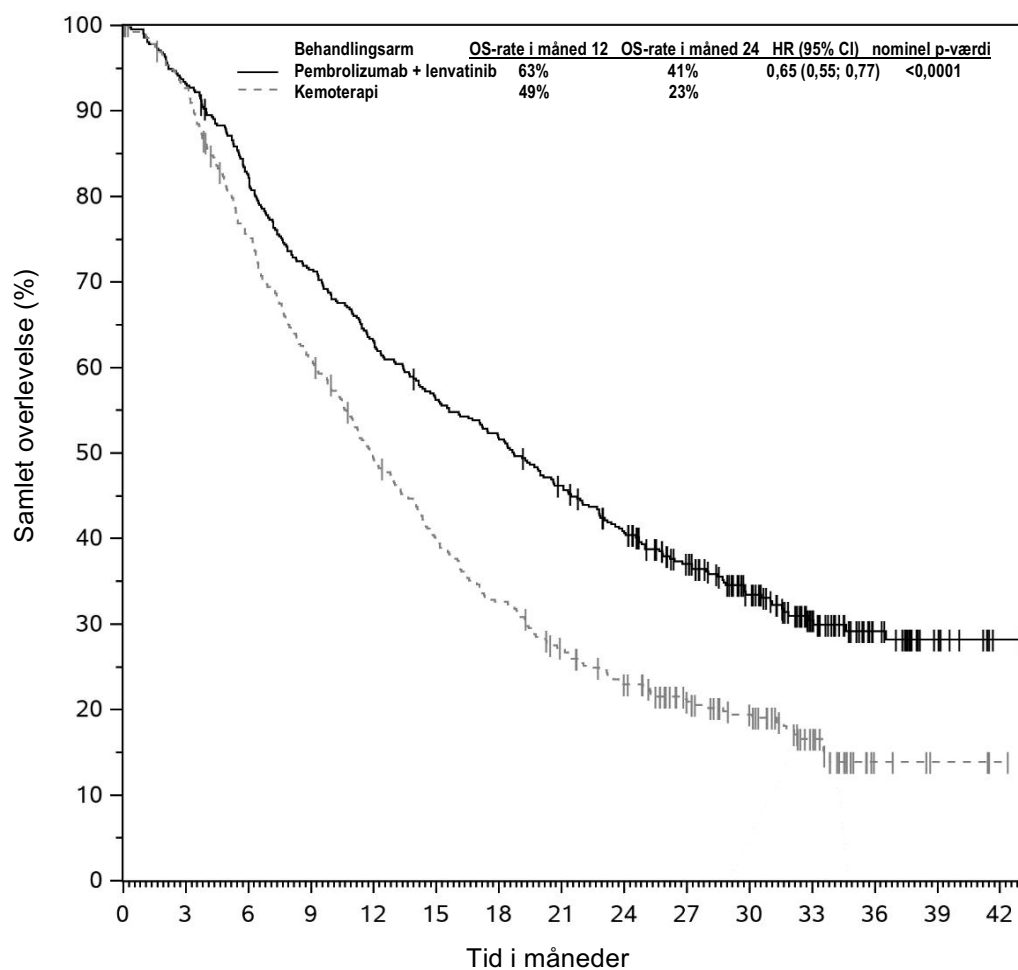
‡ Ensideset p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

§ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

¶ Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra MMR-status, ECOG-performance-status, geografisk område og tidligere strålebehandling mod pelvis

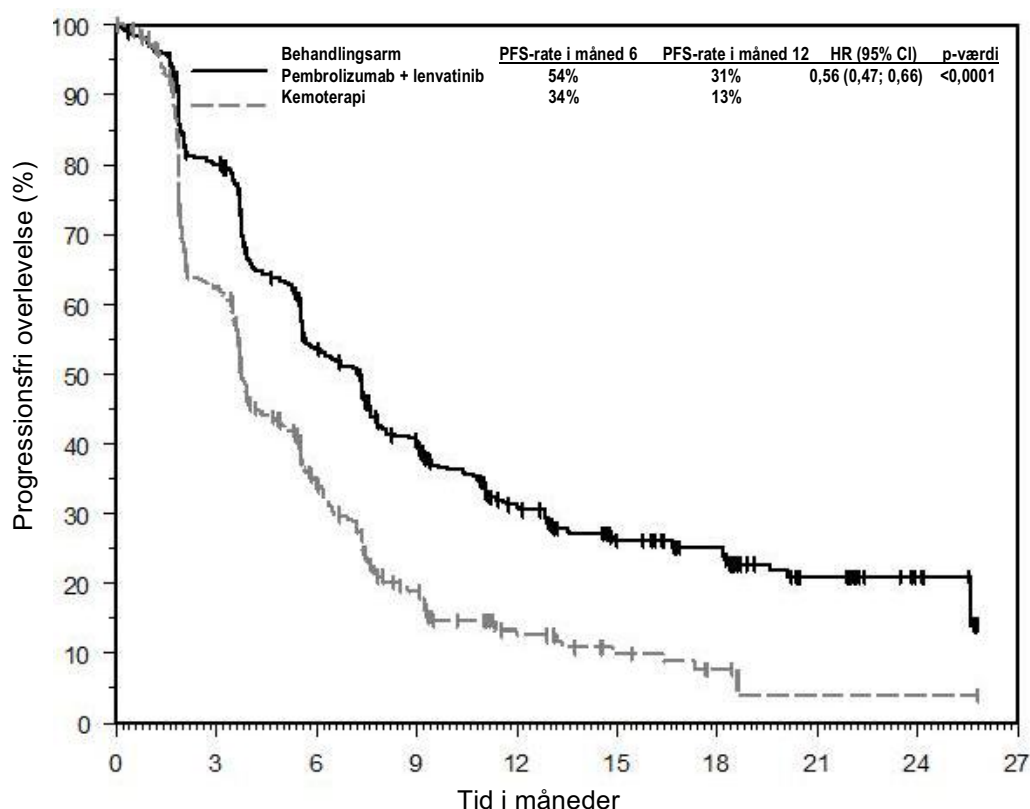
Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 50: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-775 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe															
Pembrolizumab + lenvatinib	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Kemoterapi	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

Figur 51: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-775 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

Pembrolizumab + lenvatinib:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Kemoterapi:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Cervixcancer

KEYNOTE-A18: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling med CRT hos patienter med lokal avanceret cervixcancer

Pembrolizumabs virkning i kombination med cisplatin og udvendig strålebehandling (*external beam radiation therapy*, (EBRT)) efterfulgt af brachyterapi (BT) blev undersøgt i KEYNOTE-A18, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 1.060 patienter med lokal avanceret cervixcancer, der ikke tidligere havde fået foretaget definitiv kirurgisk behandling, fået strålebehandling eller systemisk behandling for cervixcancer. Der var 601 patienter med FIGO (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) 2014 stadie III - IVA (tumorinvolvering af nedre vagina med eller uden sygdomsudvækst til bækkenvæggen eller hydronefroze/udslukt nyre eller har spredt sig til tilstødende bækkenorganer) med enten lymfeknude-positiv eller lymfeknude-negativ sygdom og 459 patienter med FIGO 2014 stadie IB2 - IIB (tumorlæsioner >4 cm eller klinisk synlige læsioner, som har spredt sig ud over livmoderen, men sygdomsudvækst når ikke bækkenvæggen eller den nederste tredjedel af vagina) med lymfeknude-positiv sygdom. Patienter med autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede. Randomiseringen blev stratificeret ud fra planlagt type EBRT (intensitetsmoduleret strålebehandling [IMRT] eller volumenmodulerende strålebehandling [VMAT] *versus* non-IMRT og non-VMAT), stadie ved screening for cervixcancer (FIGO 2014 stadie IB2 - IIB *versus* stadie III - IVA) og planlagt samlet dosis strålebehandling ([EBRT + BT dosis] på < 70 Gy *versus* ≥ 70 Gy i henhold til ækvivalent dosis [EQD2]). Patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de to behandlingsarme:

- Pembrolizumab 200 mg i.v. hver 3. uge (5 serier) samtidig med cisplatin 40 mg/m² i.v. ugentligt (5 serier, en valgfri sjette infusion kan administreres i henhold til lokal praksis) og strålebehandling (EBRT efterfulgt af BT), efterfulgt af pembrolizumab 400 mg i.v. hver 6. uge (15 serier).

- Placebo i.v. hver 3. uge (5 serier) samtidig med cisplatin 40 mg/m² i.v. ugentligt (5 serier, en valgfri sjette infusion kan administreres i henhold til lokal praksis) og strålebehandling (EBRT efterfulgt af BT), efterfulgt af placebo i.v. hver 6. uge (15 serier).

Behandling fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 efter investigators vurdering eller uacceptabel toksicitet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 12. uge i løbet af de første to år, hver 24. uge i år 3 og efterfølgende årligt.

Hos de 601 patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA sygdom inkluderet i KEYNOTE-A18 var *baseline*-karakteristika: medianalder på 51 år (interval: 22 til 87), 16% i alderen 65 år eller derover; 36% kaukasiere, 1% sorte, 34% asiater, 38% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere; 68% med ECOG-performance-status 0 og 32% med ECOG-performance-status 1; 93% med CPS $\geq$ 1; 71% havde positive lymfeknude(r) i bækkenet og/eller paraaortalt, 29% havde hverken positive lymfeknude(r) i bækkenet eller paraaortalt, 86% fik IMRT eller VMAT EBRT, 90% $\geq$ 70 Gy (EQD2). 84% havde histologi med planocellulært karcinom og 16% havde ikke-planocellulær histologi.

De primære resultatmål var PFS (baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST v1.1 eller histopatologisk bekræftelse) og OS. Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i PFS [0,70 (95% CI 0,55; 0,89; p-værdi 0,0020)] fra den første præspecificerede interimanalyse og OS [0,67 (95% CI 0,50; 0,90; p-værdi 0,0040)] fra den anden præspecificerede interimanalyse i den samlede population for patienter randomiseret til pembrolizumab med CRT sammenlignet med placebo med CRT. I tabel 50 opsummeres de vigtigste effektresultater fra den anden præspecificerede interimanalyse med patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA sygdom med en median opfølgningstid på 26,6 måneder (interval: 0,9 til 41,7 måneder). Kaplan-Meier-kurver for patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA sygdom for henholdsvis OS og PFS baseret på denne analyse er vist i figur 52 og 53.

Tabel 50: Effektresultater i KEYNOTE-A18 for patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA cervixcancer

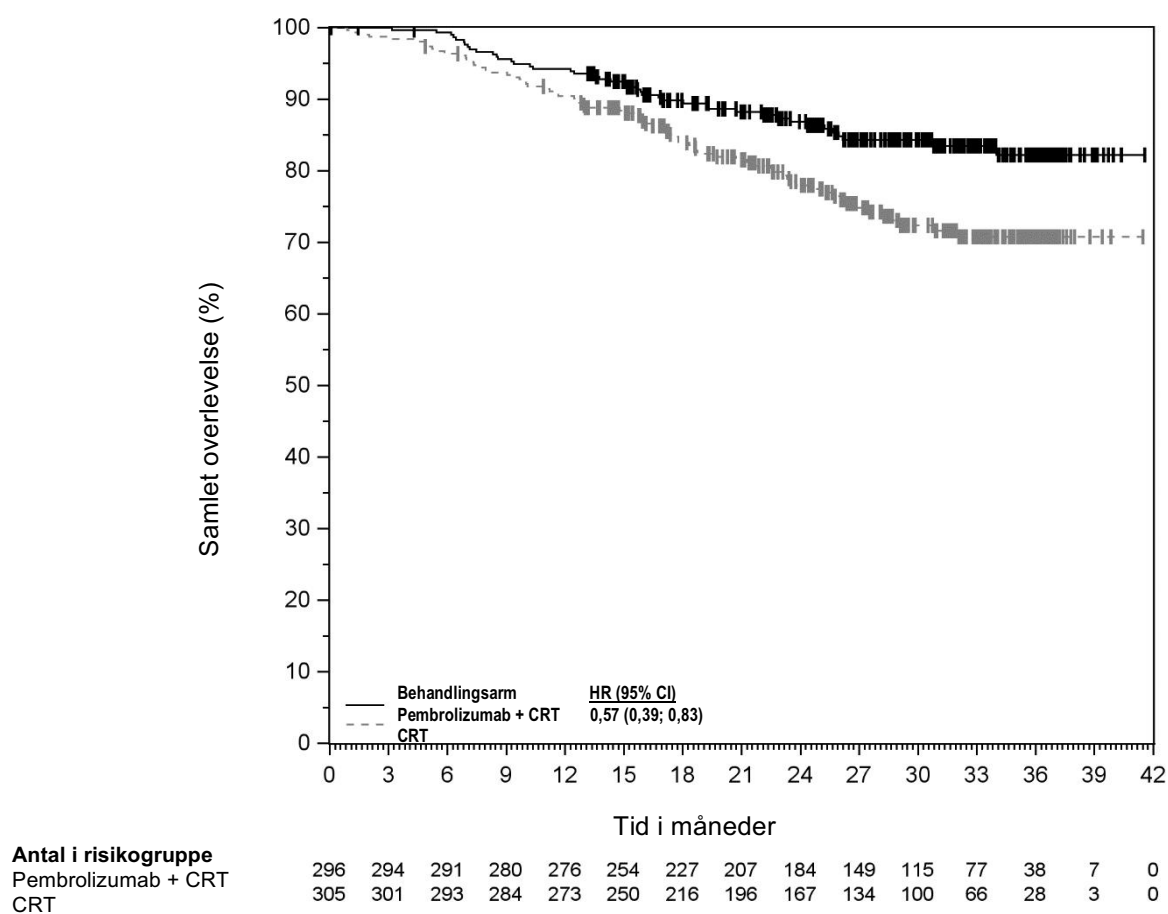
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge og 400 mg hver 6. uge med CRT n=296	Placebo med CRT n=305
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	43 (15%)	73 (24%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR* (95% CI)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS vurderet af investigator		
Antal (%) patienter med hændelse	79 (27%)	125 (41%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (26,3; NR)
HR* (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	

* Baseret på den ikke-stratificerede Cox *proportional hazard*-model

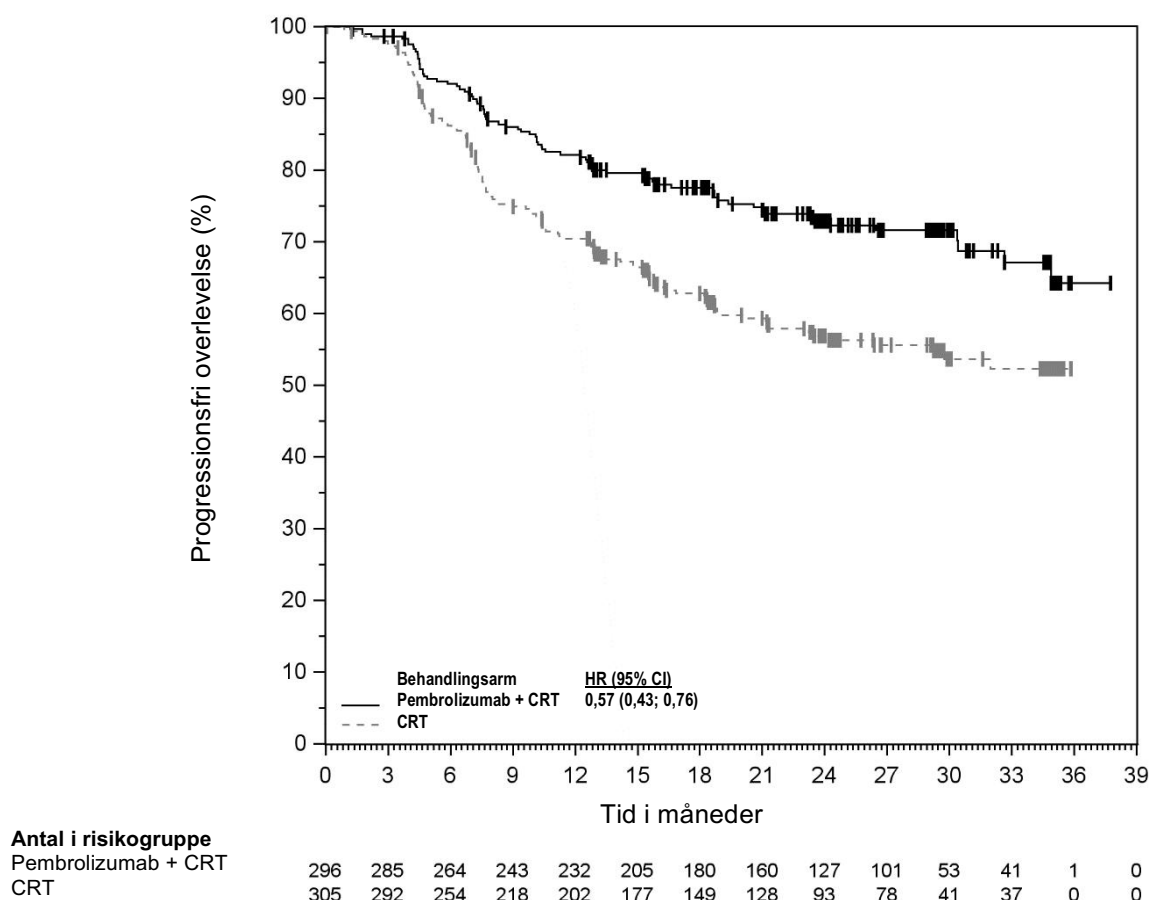
CRT = Kemostrålebehandling

NR = ikke nået

Figur 52: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-A18 for patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA cervixcancer



Figur 53: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-A18 for patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA cervixcancer



KEYNOTE-826: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer

Pembrolizumabs virkning i kombination med paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og carboplatin, med eller uden bevacizumab, blev undersøgt i KEYNOTE-826, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 617 patienter med persisterende, recidiverende eller førstelinje metastatisk cervixcancer, som ikke tidligere har været behandlet med kemoterapi, undtagen konkomittant som et radiosensibiliserende stof. Patienter blev inkluderet uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra metastasestatus på diagnosetidspunktet, investigators beslutning om at anvende bevacizumab og PD-L1-status (CPS < 1 versus CPS 1 til < 10 versus CPS ≥ 10). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de to behandlingsgrupper:

- Behandlingsgruppe 1: Pembrolizumab 200 mg plus kemoterapi med eller uden bevacizumab.
- Behandlingsgruppe 2: Placebo plus kemoterapi med eller uden bevacizumab.

Investigator valgte en af følgende fire behandlingsregimer forud for randomisering:

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m²
2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5 mg/ml/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion. Alle studiebehandlinger blev administreret på dag 1 i hver 3-ugers behandlingsserie. Cisplatin kunne administreres på dag 2 i hver 3-ugers behandlingsserie. Bevacizumab behandling blev valgt af investigator forud for randomisering. Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Administration af pembrolizumab var tilladt efter sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at patienten havde en klinisk fordel. Vurdering af tumorstatus blev foretaget i uge 9, herefter hver 9. uge i løbet af det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Ud af 617 inkluderede patienter havde 548 patienter (89%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Blandt disse 548 inkluderede patienter med tumorer, som udtrykte PD-L1, blev 273 patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, og 275 patienter blev randomiseret til placebo i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab. *Baseline-*karakteristika for disse 548 patienter var: medianalder på 51 år (interval: 22 til 82), 16% i alderen 65 år eller derover; 59% kauasiere, 18% asiater, og 1% sorte; 37% spansk-talende amerikanere eller latinamerikanere; henholdsvis 56% og 43% med ECOG-performance-status 0 eller 1; 63% fik bevacizumab som studiebehandling; 21% med adenokarcinom og 5% havde en tumorhistologi med adenoskvamøst karcinom; hos patienter med persisterende eller recidiverende sygdom med eller uden fjernmetastaser havde 39% kun fået forudgående kemo-strålebehandling, og 17% havde fået forudgående kemo-strålebehandling plus operation.

De primære resultatmål var OS og PFS baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST v1.1. De sekundære resultatmål var ORR og responsvarighed baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST v1.1. Ved en præspecificeret interimanalyse viste studiet statistisk signifikante forbedringer i OS (HR 0,64; 95% CI 0,50; 0,81; p-værdi = 0,0001) og PFS (HR 0,62; 95% CI 0,50; 0,77; p-værdi < 0,0001) for patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1, og som blev randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab. Studiet viste også statistisk signifikante forbedringer i OS og PFS i den samlede population. I tabel 51 opsummeres de vigtigste effektresultater for patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1 i KEYNOTE-826 ved den endelige analyse med en median opfølgingsvarighed på 21,3 måneder. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS baseret på den endelige analyse er vist i figur 54 og 55.

Tabel 51: Effekresultater i KEYNOTE-826 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge plus kemoterapi* med eller uden bevacizumab n=273	Placebo plus kemoterapi* med eller uden bevacizumab n=275
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	153 (56%)	201 (73%)
Median i måneder (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
HR [†] (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	171 (63%)	220 (80%)
Median i måneder (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
HR [†] (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR [¶] % (95% CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Komplet respons	26%	15%
Partielt respons	43%	36%
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% med varighed ≥ 12 måneder [#]	56	45
% med varighed ≥ 24 måneder [#]	48	30

* Kemoterapi (paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og carboplatin)

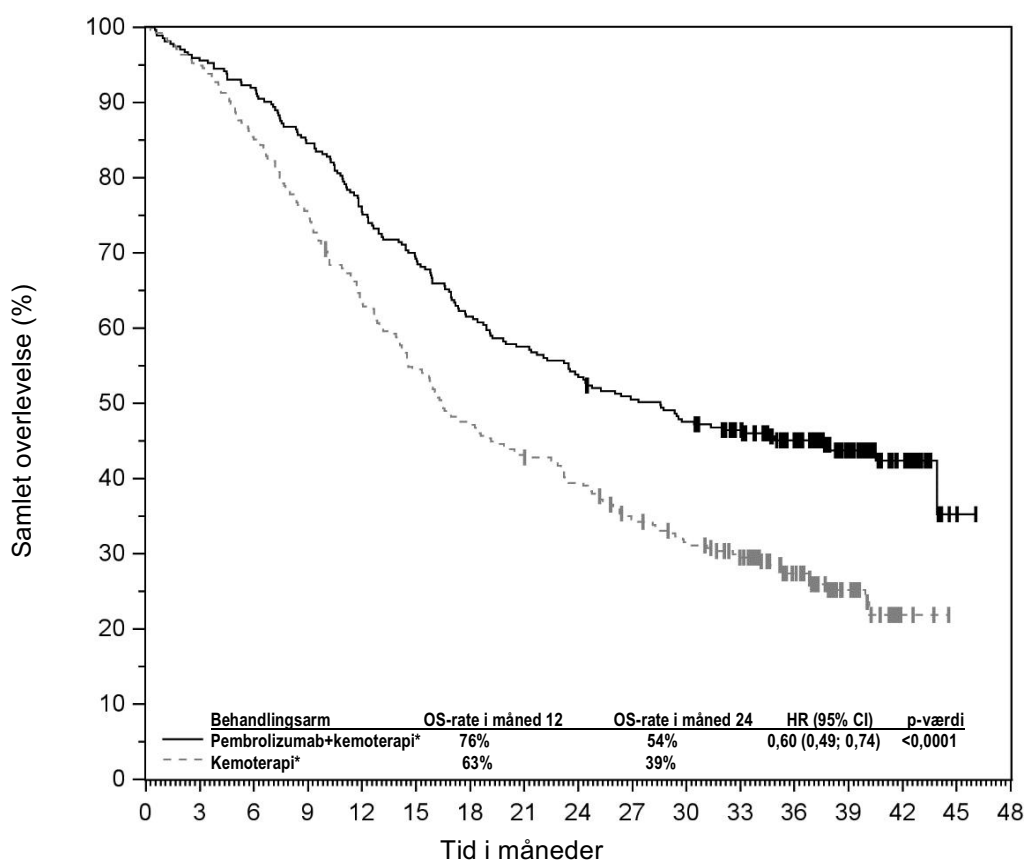
[†] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Nominel p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

[¶] Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

[#] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 54: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-826

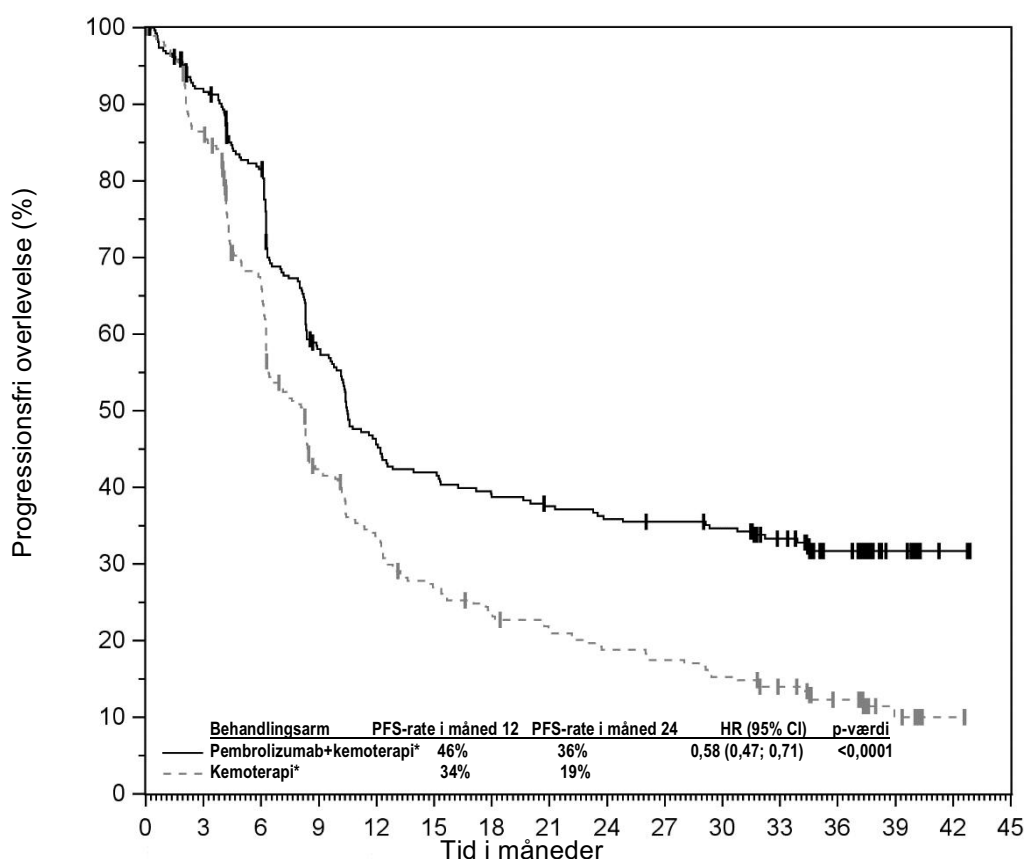


Antal i risikogruppe

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

* Kemoterapi (paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og carboplatin) med eller uden bevacizumab

Figur 55: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-826



Antal i risikogruppe

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

* Kemoterapi (paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og carboplatin) med eller uden bevacizumab

Adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang (GEJ)

KEYNOTE-811: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos behandlingsnaive patienter med lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang

Pembrolizumabs virkning i kombination med trastuzumab plus fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi blev undersøgt i KEYNOTE-811, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 698 patienter med HER2-positiv avanceret adenokarcinom i ventrikel eller i GEJ, uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus, som ikke tidligere har fået systemisk behandling for metastatisk sygdom. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet.

Randomiseringen blev stratificeret ud fra PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1 eller < 1), kemoterapieregime (5-FU plus cisplatin [FP] eller capecitabin plus oxaliplatin [CAPOX]) og geografisk område (Europa/Israel/Nordamerika/Australien, Asien eller resten af verden). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de følgende behandlingsarme; al studiemedicin, bortset fra oral capecitabin, blev administreret som intravenøs infusion i hver 3-ugers behandlingsserie:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg ved første infusion og 6 mg/kg i efterfølgende serier, efterfulgt af investigators valg af kombinationskemoterapi bestående af cisplatin 80 mg/m² i op til 6 serier og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dage (FP) eller oxaliplatin 130 mg/m² i op til 6-8 serier og capecitabin 1.000 mg/m² to gange dagligt i 14 dage (CAPOX). Pembrolizumab blev administreret før trastuzumab og kemoterapi på dag 1 i hver serie.

- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg ved første infusion og 6 mg/kg i efterfølgende serier, efterfulgt af investigators valg af kombinationskemoterapi bestående af cisplatin 80 mg/m² i op til 6 serier og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dage (FP) eller oxaliplatin 130 mg/m² i op til 6-8 serier og capecitabin 1.000 mg/m² to gange dagligt i 14 dage (CAPOX). Placebo blev administreret før trastuzumab og kemoterapi på dag 1 i hver serie.

Behandling med pembrolizumab, trastuzumab og kemoterapi eller placebo, trastuzumab og kemoterapi fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 og baseret på BICR-vurdering, uacceptabel toksicitet, eller i højst 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 6. uge.

Blandt de 698 randomiserede patienter i KEYNOTE-811 havde 594 (85%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen.

Baseline-karakteristika for de 594 patienter med PD-L1-tumorekspression CPS ≥ 1 inkluderede: medianalder på 63 år (interval: 19 til 85), 43% i alderen 65 år eller derover; 80% mænd; 63% kaukasiere, 33% asiater og 0,7% sorte; 42% med ECOG-performance-status 0 og 58% med ECOG-performance-status 1. 98% af patienterne havde metastatisk sygdom (stadie IV) og 2% havde lokalt avanceret ikke-resektabel sygdom. 95% (n=562) havde tumorer, som ikke var MSI-H, 1% (n=8) havde MSI-H-tumorer, og hos 4% (n=24) var MSI-status ikke kendt. 85% af patienterne fik CAPOX.

De primære resultatomål var PFS, baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1, og OS. De sekundære resultatomål inkluderede ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Ved den anden interimanalyse i den samlede population viste studiet en statistisk signifikant forbedring i PFS (HR 0,72; 95% CI 0,60; 0,87; p-værdi 0,0002) for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med trastuzumab og kemoterapi. Ved denne interimanalyse var der ingen statistisk signifikant forskel med hensyn til OS. Den mediane opfølgningstid var 15,4 måneder (interval: 0,3 til 41,6 måneder). Ved den første interimanalyse, som blev udført på de første 264 randomiserede patienter i den samlede population (133 patienter i armen med pembrolizumab og 131 i placeboarmen), blev der observeret en statistisk signifikant forbedring i ORR (74,4% *versus* 51,9%, hvilket udgjorde en forskel på 22,7% i ORR, [95% CI: 11,2; 33,7]; p-værdi 0,00006).

I tabel 52 opsummeres de vigtigste effektresultater ved den anden interimanalyse for den præspecificerede subgruppe af patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 , og figur 56 og 57 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS.

Tabel 52: Effektræsultater for patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1) i KEYNOTE-811

Endepunkt	Pembrolizumab Trastuzumab og kemoterapi n=298	Placebo Trastuzumab og kemoterapi n=296
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	199 (67%)	215 (73%)
Median i måneder (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
HR* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-værdi†	0,0001	
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	167 (56%)	183 (62%)
Median i måneder (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
HR* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-værdi†	0,0143	
Objektiv responsrate		
ORR‡% (95% CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Komplet respons	14%	10%
Partielt respons	59%	49%
p-værdi#	0,00008	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% med varighed $\geq$ 6 måneder¶	75%	67%
% med varighed $\geq$ 12 måneder¶	49%	41%

* Baseret på den ikke-stratificerede Cox *proportional hazard*-model

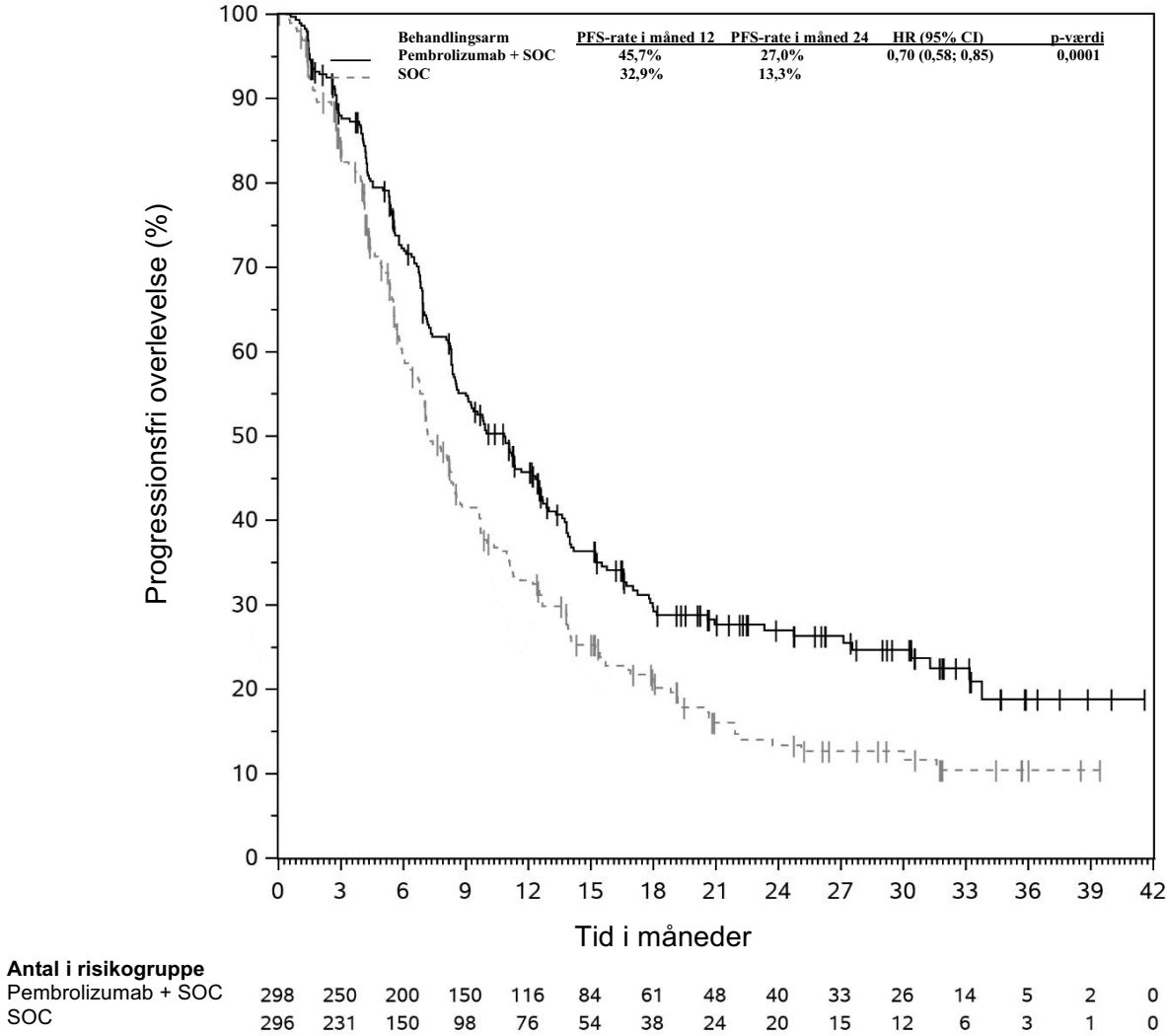
† Nominel p-værdi baseret på ikke-stratificeret log rank-test; ingen formel testning blev udført hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1)

‡ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

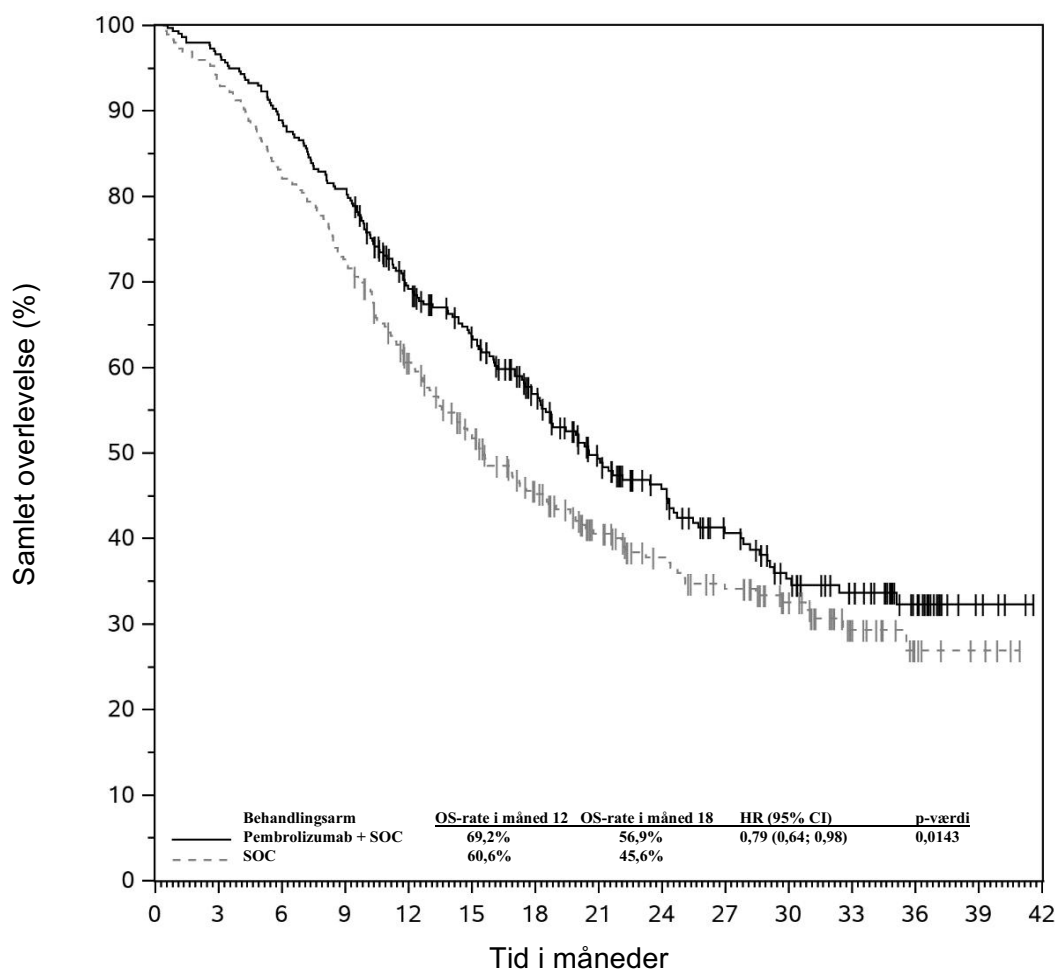
Nominel p-værdi baseret på den ikke-stratificerede Miettinen- og Nurminen-metode; ingen formel testning blev udført hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1)

¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 56: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-811



Figur 57: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-811



Antal i risikogruppe															
Pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos behandlingsnaive patienter med lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang

Pembrolizumabs virkning i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi blev undersøgt i KEYNOTE-859, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 1.579 patienter med HER2-negativ avanceret adenokarcinom i ventrikel eller i GEJ, uanset PD-L1-tumoreksppressionsstatus, som ikke tidligere har fået systemisk behandling for metastatisk sygdom. Forudgående neoadjuverende og/eller adjuverende behandling var tilladt, hvis den blev gennemført mindst 6 måneder før randomisering. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, med en sygdomstilstand, som krævede behandling med immunsuppressiva, eller patienter, som havde fået forudgående behandling med immun-checkpoint-hæmmere, var uegnede til studiet.

Randomiseringen blev stratificeret ud fra PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1 eller < 1), kemoterapiregime (5-FU plus cisplatin [FP] eller capecitabin plus oxaliplatin [CAPOX]) og geografisk område (Europa/Israel/Nordamerika/Australien, Asien eller resten af verden).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de følgende behandlingsarme; al studiemedicin, bortset fra oral capecitabin, blev administreret som intravenøs infusion i hver 3-ugers behandlingsserie:

- Pembrolizumab 200 mg, investigators valg af kombinationskemoterapi bestående af cisplatin 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dage (FP) eller oxaliplatin 130 mg/m² og capecitabin 1.000 mg/m² to gange dagligt i 14 dage (CAPOX) i op til 35 serier. Varighed af behandlingen med cisplatin eller oxaliplatin kunne begrænses til 6 serier i henhold til lokale retningslinjer i de enkelte lande. Pembrolizumab blev administreret før kemoterapi på dag 1 i hver serie.
- Placebo, investigators valg af kombinationskemoterapi bestående af cisplatin 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dage (FP) eller oxaliplatin 130 mg/m² og capecitabin 1.000 mg/m² to gange dagligt i 14 dage (CAPOX) i op til 35 serier. Varighed af behandlingen med cisplatin eller oxaliplatin kunne begrænses til 6 serier i henhold til lokale retningslinjer i de enkelte lande. Placebo blev administreret før kemoterapi på dag 1 i hver serie.

Behandlingen med pembrolizumab og kemoterapi eller placebo og kemoterapi fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 og baseret på BICR-vurdering, uacceptabel toksicitet, eller i højst 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 6. uge.

Blandt de 1.579 patienter i KEYNOTE-859 havde 1.235 (78%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for de 1.235 patienter med PD-L1-tumorekspression CPS $\geq$ 1 inkluderede: medianalder på 62 år (interval: 24 til 86), 40% i alderen 65 år eller derover; 70,4% mænd; 55,5% kauasiere; 33,1% asiater; 36,5% med ECOG-performance-status 0 og 63,5% med ECOG-performance-status 1. 96% af patienterne havde metastatisk sygdom (stadium IV) og 4% havde lokalt avanceret ikke-resektabel sygdom. 5% (n=66) havde MSI-H-tumorer. 86% af patienterne fik CAPOX.

Det primære resultatmål var OS. Yderligere sekundære resultatmål inkluderede PFS, ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1.

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS (HR 0,78; 95% CI 0,70; 0,87; p-værdi < 0,0001), PFS (HR 0,76; 95% CI 0,67; 0,85; p-værdi < 0,0001) og ORR (51% [95% CI 47,7; 54,8] *versus* 42% [95% CI 38,5; 45,5]; p-værdi 0,00009) hos patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi i den samlede population. Den mediane opfølgningstid var 12 måneder (interval: 0,1 til 45,9 måneder). I tabel 53 opsummeres de vigtigste effektresultater for den præspecificerede subgruppe af patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1, og figur 58 og 59 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS.

Tabel 53: Effektræsultater for patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1) i KEYNOTE-859

Endepunkt	Pembrolizumab Fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi n=618	Placebo Fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi n=617
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	464 (75%)	526 (85%)
Median i måneder* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
HR [†] (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	443 (72%)	483 (78%)
Median i måneder* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
HR [†] (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR [§] (95% CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Komplet respons	10%	6%
Partielt respons	42%	37%
p-værdi [¶]	0,00041	
Responsvarighed		
Median i måneder* (interval)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% med varighed $\geq$ 12 måneder*	41%	26%

* Baseret på Kaplan-Meier-estimering

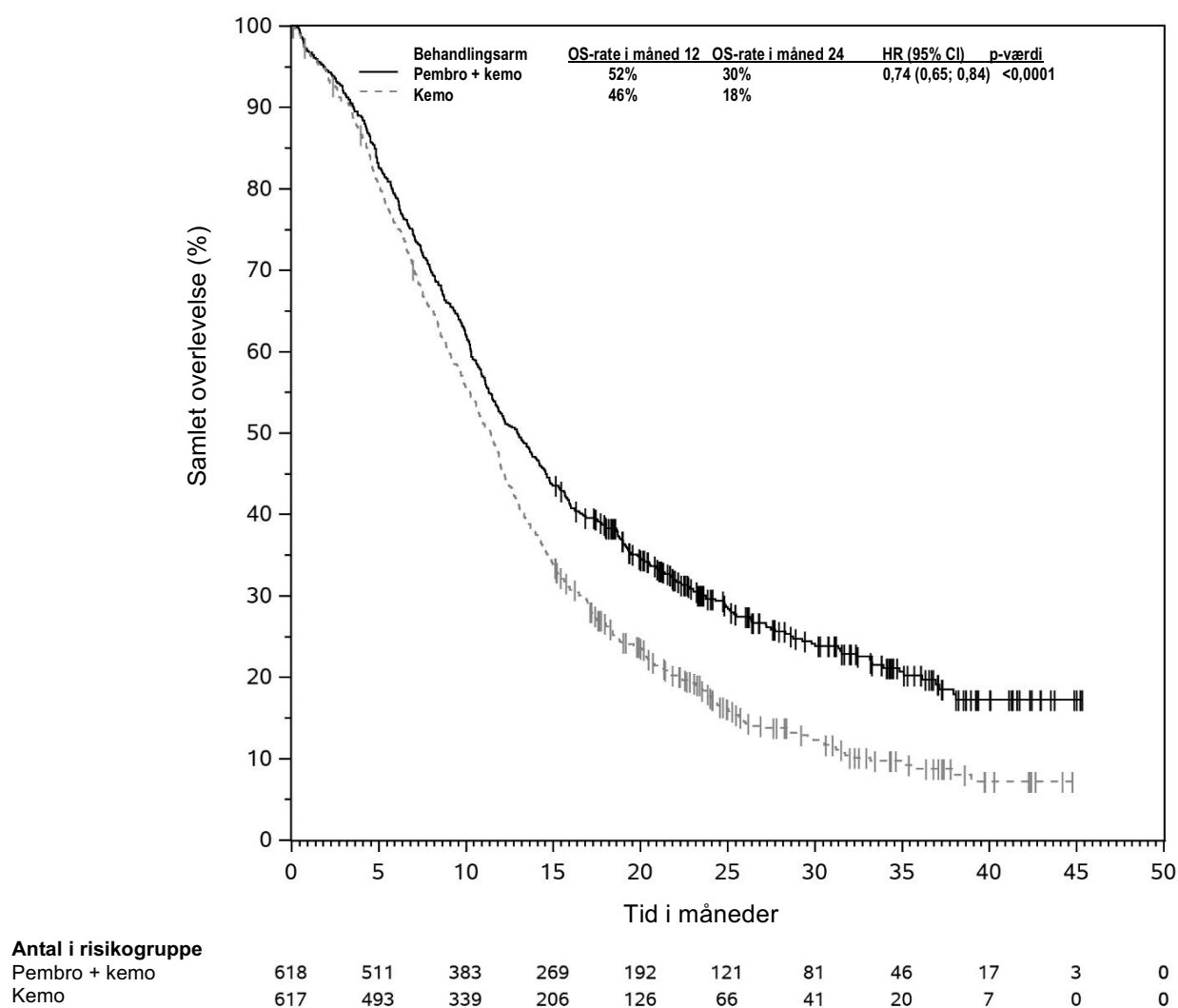
† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

‡ Ensided p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

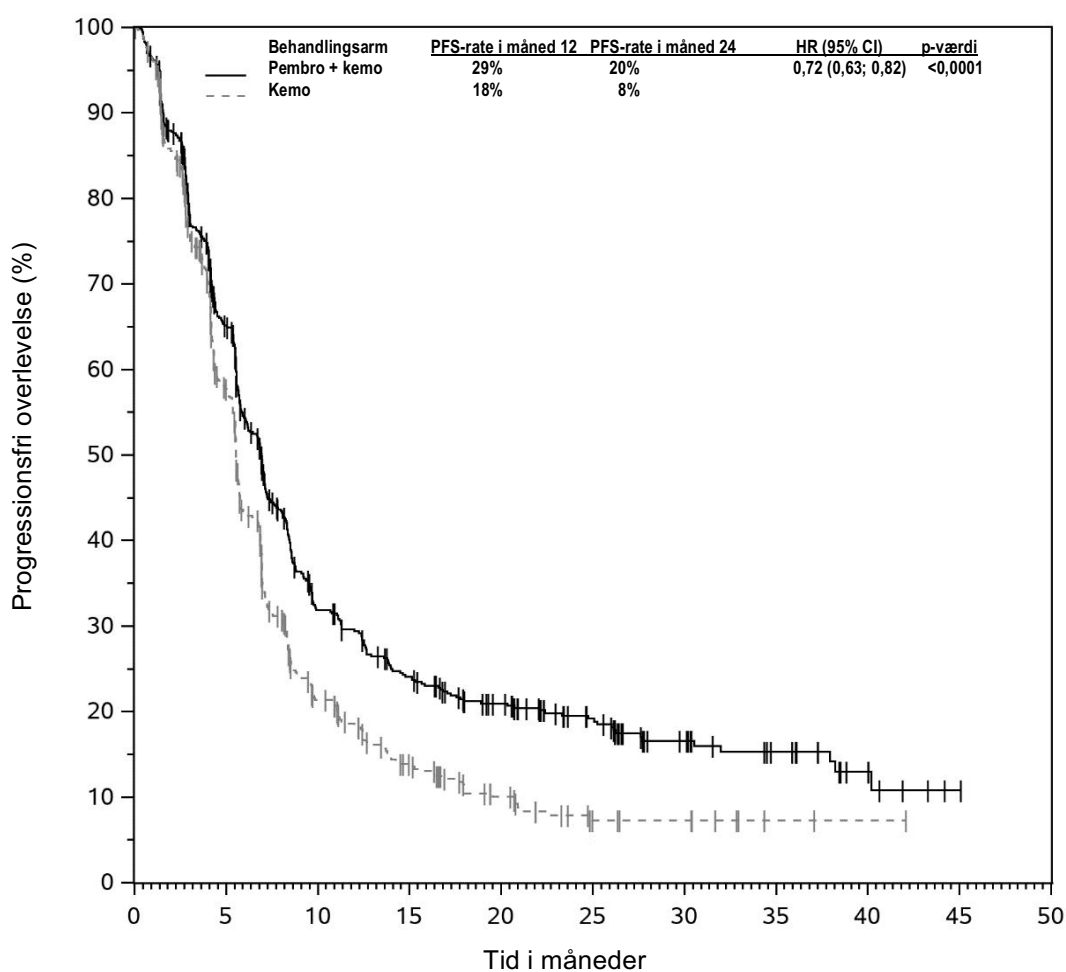
§ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

¶ Ensided p-værdi baseret på den stratificerede Miettinen- og Nurminen-metode

Figur 58: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-859



Figur 59: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-859



Antal i risikogruppe											
Pembro + kemo	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Kemo	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

Der blev udført en analyse i KEYNOTE-859 hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 til < 10 eller CPS ≥ 10 i begge arme (se tabel 54).

Tabel 54: Effektræsultater ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-859

Endepunkt	Pembrolizumab-kombinations-behandling n=337	Kemoterapi n=345	Pembrolizumab-kombinations-behandling n=279	Kemoterapi n=272
	CPS ≥ 1 til < 10		CPS ≥ 10	
HR for OS (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79) [†]	
HR for PFS (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76) [†]	
ORR [§] (95% CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

* Hazard ratio (pembrolizumab-kombinationsbehandling sammenlignet med kemoterapi) baseret på den ikke-stratificerede Cox proportional hazard-model

[†] Hazard ratio (pembrolizumab-kombinationsbehandling sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

[§] Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

Galdevejskræft (BTC)

KEYNOTE-966: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos patienter med lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk BTC

Pembrolizumabs virkning i kombination med gemcitabin og cisplatin blev undersøgt i KEYNOTE-966, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 1.069 patienter med lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk BTC, som ikke tidligere har fået systemisk behandling for avanceret sygdom. Patienterne blev inkluderet uanset PD-L1-tumorekspression. Patienterne skal have haft acceptable bilirubinniveauer i serum ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller direkte bilirubin $\leq \text{ULN}$ for deltagere med total bilirubinniveauer $> 1,5 \times \text{ULN}$) og enhver klinisk signifikant galdevejsobstruktion skulle være aflastet før randomisering. Patienter med autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, eller en sygdomstilstand, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra geografisk område (Asien *versus* ikke-Asien), lokalt avanceret *versus* metastatisk, og oprindelsessted (galdeblære, intrahepatisk eller ekstrahepatisk kolangiokarcinom).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de to behandlingsgrupper:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 plus gemcitabin 1.000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² på dag 1 og dag 8 hver 3. uge.
- Placebo på dag 1 plus gemcitabin 1.000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² på dag 1 og dag 8 hver 3. uge.

Al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion. Behandlingen fortsatte indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. For pembrolizumab fortsatte behandlingen i højst 35 serier eller i ca. 24 måneder. For cisplatin måtte behandlingen administreres i højst 8 serier og for gemcitabin måtte behandlingen fortsættes efter 8 serier. Vurdering af tumorstatus blev foretaget ved *baseline* og herefter hver 6. uge til og med uge 54, og efterfølgende hver 12. uge.

Karakteristika for studiepopulationen var medianalder på 64 år (interval: 23 til 85), 47% i alderen 65 år eller derover; 52% mænd; 49% kaukasiere, 46% asiater; 46% med ECOG-performance-status 0 og 54% med ECOG-performance-status 1. 31% af patienterne havde hepatitis B-infektion i anamnesen, og 3% havde hepatitis C-infektion i anamnesen.

Det primære resultatmål var OS og de sekundære resultatmål var PFS, ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS ved den endelige analyse for patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi. I tabel 55 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 60 og 61 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 11,6 måneder (interval: 0,2 til 37,5 måneder).

Tabel 55: Effektræsultater i KEYNOTE-966

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge med gemcitabin/cisplatin n=533	Placebo med gemcitabin/cisplatin n=536
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	414 (78%)	443 (83%)
Median i måneder (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
HR* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-værdi [†]	0,0034	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	428 (80%)	448 (84%)
Median i måneder (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
HR* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-værdi [‡]	0,0171	
Objektiv responsrate		
ORR% (95% CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Komplet respons (%)	2,6%	1,7%
Partielt respons (%)	26,6%	26,7%
p-værdi ^α	0,3610	
Responsvarighed ^{§, ¶}		
Median i måneder (interval)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% med varighed ≥ 6 måneder [¶]	65%	55%
% med varighed ≥ 12 måneder [¶]	38%	27%

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

† Ensidede p-værdi baseret på stratificeret log rank-test. OS-resultatet opfyldte det præspecifiserede ensidede signifikansniveau på 0,0200

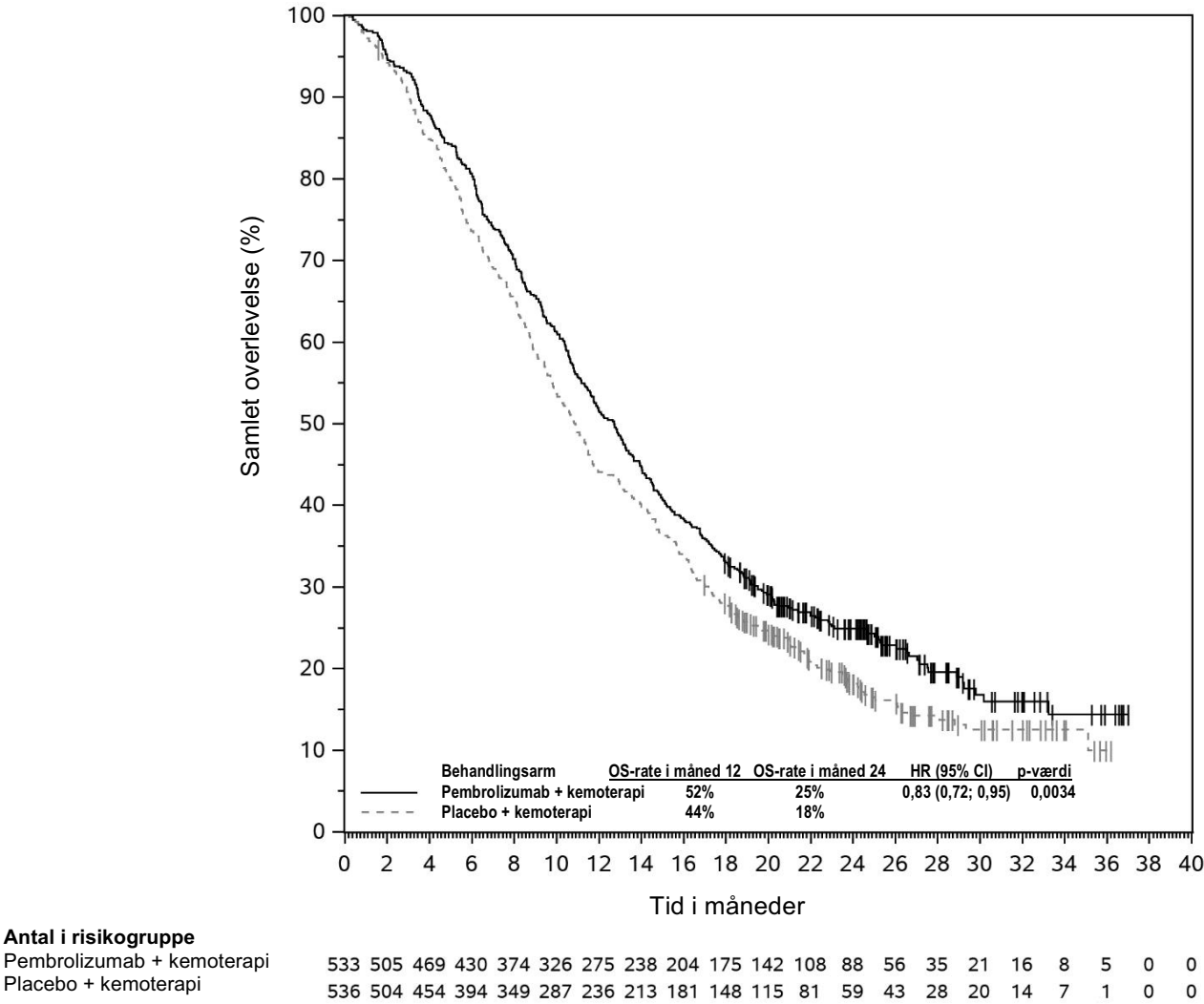
‡ Ensidede p-værdi baseret på stratificeret log rank-test. PFS-resultatet opfyldte ikke det præspecifiserede ensidede signifikansniveau på 0,0125

^α Ensidede p-værdi baseret den stratificerede Miettinen- og Nurminen-metode. ORR-resultatet opfyldte ikke det præspecifiserede ensidede signifikansniveau på 0,0125

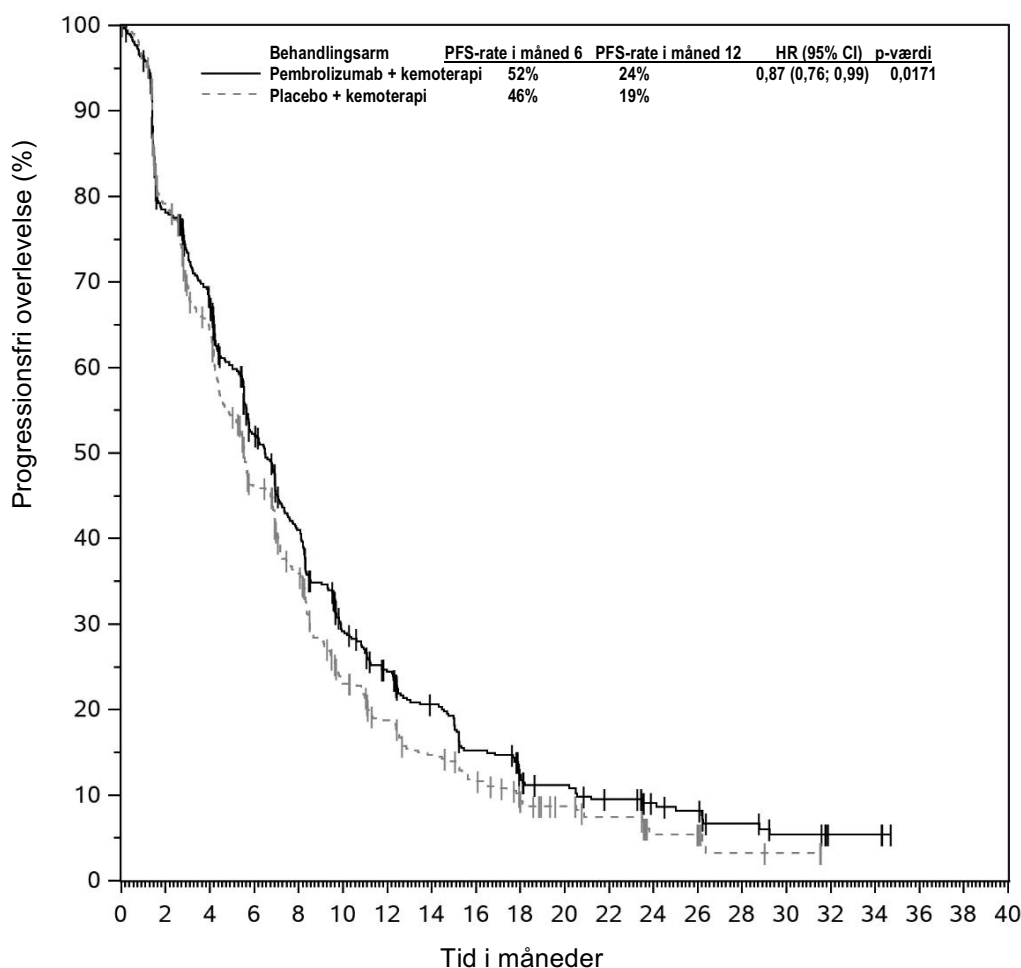
§ Baseret på patienter med objektivt respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 60: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-966 (intent to treat-population)



Figur 61: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-966 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Ovariecancer

KEYNOTE-B96: Kontrolleret studie af kombinationsbehandling hos patienter med platinresistent ovariecancer

Pembrolizumabs virkning i kombination med paclitaxel, med eller uden bevacizumab, blev undersøgt i KEYNOTE-B96, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 643 patienter med histologisk bekræftet epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer med en eller to forudgående systemiske behandlingsregimer. Forudgående behandling skal omfatte mindst en platinbaseret behandling med radiografiske tegn på sygdomsprogression inden for 6 måneder efter den sidste dosis. Forudgående behandling med en anti-PD-1/PD-L1-hæmmer, PARP-hæmmer eller bevacizumab var tilladt. Patienter med autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, eller en sygdomstilstand, som krævede behandling med immunsuppressiva, og patienter med primær platinrefraktær sygdom, var uegnede til studiet.

Randomiseringen blev stratificeret ud fra investigators beslutning om at anvende bevacizumab eller ej, geografisk område og PD-L1-status (CPS < 1 versus CPS 1 til < 10 versus CPS ≥ 10). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de to behandlingsgrupper:

- Pembrolizumab 400 mg hver 6. uge plus paclitaxel 80 mg/m² med eller uden bevacizumab 10 mg/kg.
- Placebo hver 6. uge plus paclitaxel 80 mg/m² med eller uden bevacizumab 10 mg/kg.

Al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion. Pembrolizumab 400 mg eller placebo blev administreret på dag 1 i hver 6-ugers behandlingsserie, og paclitaxel 80 mg/m² blev administreret på

dag 1, 8 og 15 i hver 3-ugers behandlingsserie. Muligheden for anvendelse af bevacizumab blev besluttet af investigator forud for randomisering. Bevacizumab 10 mg/kg blev administreret på dag 1 i en 2-ugers behandlingsserie. Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget ved uge 9 og herefter hver 9. uge i løbet af det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 643 patienter i KEYNOTE-B96 havde 466 (72%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Karakteristika for studiepopulationen for disse 466 patienter var: medianalder på 62 år (interval: 37 til 85), 38% i alderen 65 år eller derover; 67% kaukasiere, 20% asiater og 2% sorte; 13% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere; henholdsvis 55% og 44% med ECOG-performance-status 0 eller 1; 73% fik bevacizumab som studiebehandling; 64% fik to forudgående behandlingslinjer, og 36% af patienterne havde fået en forudgående behandlingslinje, procentdelen af patienter, som fik forudgående systemisk behandling, inkluderer: 46% med bevacizumab, 39% med en PARP-hæmmer, eller 3% med en anti-PD-1/PD-L1-hæmmer. 89% havde *high-grade* serøs histologi.

Det primære resultatmål var PFS baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST v1.1. Det sekundære resultatmål var OS. Ved den første præspecificerede interimanalyse viste studiet statistisk signifikant forbedring i PFS for patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med paclitaxel med eller uden bevacizumab sammenlignet med placebo i kombination med paclitaxel med eller uden bevacizumab i den samlede population (HR = 0,70 [95% CI: 0,58; 0,84; p-værdi < 0,0001]; median opfølgningstid på 11,8 måneder [interval: 0,1 til 27,0 måneder]) og hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 CPS ≥ 1 . Studiet viste statistisk signifikant forbedring i OS for patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, hvis tumorer udtrykte PD-L1 CPS ≥ 1 ved den anden præspecificerede interimanalyse og i den samlede population (HR = 0,82 [95% CI: 0,69; 0,97; p-værdi 0,0115]) ved den endelige analyse med en median opfølgningstid på 15,6 måneder (interval: 0,1 til 44,1 måneder).

Tabel 56 opsummerer effektresultaterne hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 , og figur 62 og 63 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS.

Tabel 56: Effektresultater i KEYNOTE-B96 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab 400 mg hver 6. uge plus paclitaxel med eller uden bevacizumab n=234	Placebo plus paclitaxel med eller uden bevacizumab n=232
PFS*		
Antal (%) patienter med hændelse	162 (69%)	180 (78%)
Median i måneder (95% CI)	8,3 (7,0; 9,4)	7,2 (6,2; 8,1)
HR [†] (95% CI)	0,72 (0,58; 0,89)	
p-værdi [‡]	0,0014	
OS§		
Antal (%) patienter med hændelse	157 (67%)	175 (75%)
Median i måneder (95% CI)	18,2 (15,3; 21,0)	14,0 (12,5; 16,1)
HR [†] (95% CI)	0,76 (0,61; 0,94)	
p-værdi [¶]	0,0053	

* Baseret på den første præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 12,0 måneder (interval 0,5 til 27,0 måneder)

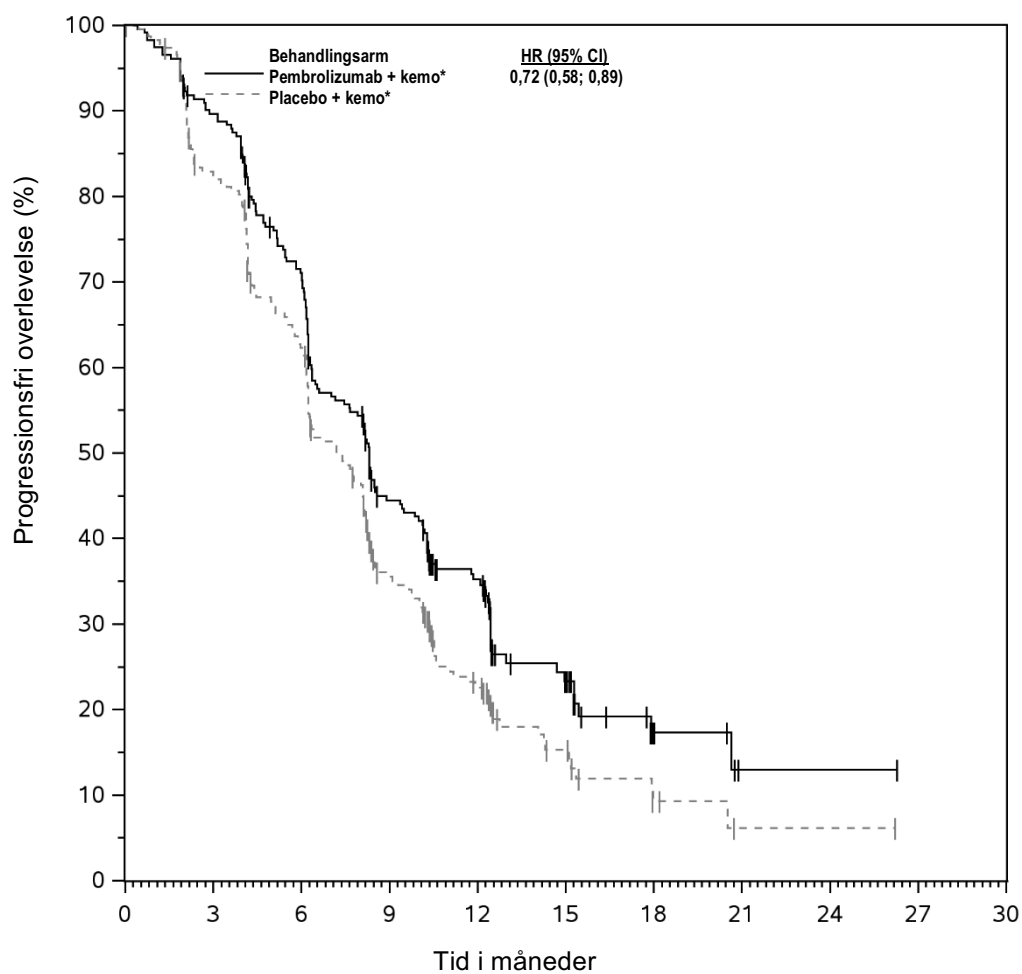
† Baseret på den stratificerede Cox regressionsmodel

‡ Ensidede p-værdi baseret på stratificeret log rank-test (sammenlignet med en alfagrænse på 0,0116)

§ Baseret på den anden præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 15,8 måneder (interval: 0,5 til 38,0 måneder)

¶ Ensidede p-værdi baseret på stratificeret log rank-test (sammenlignet med en alfagrænse på 0,0083)

Figur 62: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-B96 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)

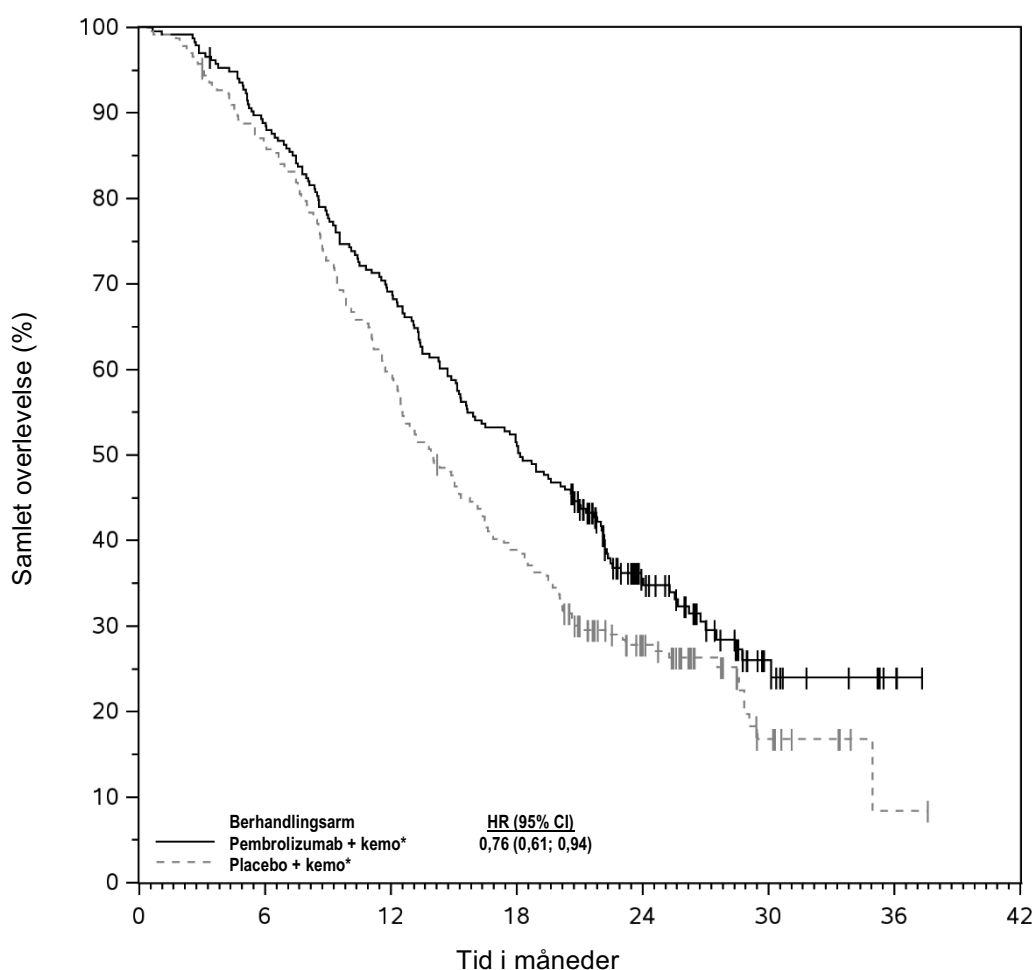


Antal i risikogruppe

Pembrolizumab + kemo*	234	206	158	92	56	21	6	1	1	0	0
Placebo + kemo*	232	186	138	69	36	16	5	1	1	0	0

*Kemoterapi (paclitaxel) med eller uden bevacizumab

Figur 63: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-B96 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)



Antal i risikogruppe								
Pembrolizumab + kemo*	234	207	161	120	49	13	3	0
Placebo + kemo*	232	200	137	89	41	10	1	0

*Kemoterapi (paclitaxel) med eller uden bevacizumab

Ældre population

Der er ikke observeret generelle forskelle i sikkerheden hos patienter i alderen ≥ 75 år sammenlignet med yngre patienter, der fik pembrolizumab som monoterapi. Baseret på begrænsede sikkerhedsdata fra patienter i alderen ≥ 75 år udviste pembrolizumab ved administration i kombination med kemoterapi mindre tolerabilitet hos patienter i alderen ≥ 75 år sammenlignet med yngre patienter. Se det relevante afsnit under hver indikation for data vedrørende virkning hos patienter i alderen ≥ 75 år.

Pædiatrisk population

I KEYNOTE-051 blev pembrolizumab 2 mg/kg *bw* hver 3. uge administreret til 161 pædiatriske patienter (62 børn i alderen 9 måneder til under 12 år og 99 unge i alderen 12 år til 17 år) med avanceret melanom eller PD-L1-positive avancerede, recidiverende eller refraktære solide tumorer eller lymfomer. Alle patienter fik pembrolizumab med en median på 4 doser (interval: 1-35 doser), hvor 138 patienter (85,7%) fik 2 eller flere doser pembrolizumab. Deltagerne blev inkluderet på tværs af 28 tumortyper ud fra primær diagnose. De hyppigste tumortyper ud fra histologi var Hodgkins lymfom (13,7%), glioblastom multiforme (9,3%), neuroblastom (6,2%), osteosarkom (6,2%) og melanom (5,6%). Ud af 161 patienter blev 137 inkluderet med solide tumorer, 22 med Hodgkins lymfom og 2 med andre lymfomer. Hos patienter med solide tumorer og andre lymfomer var ORR 5,8%, ingen patienter havde komplet respons og 8 patienter (5,8%) havde partielt respons. I populationen med Hodgkins lymfom ($n=22$) var *baseline*-karakteristika hos patienter i alderen 11 år til 17 år: medianalder 15 år; 64% drenge; 68% kaukasiere; 77% havde en Lansky/Karnofsky-skala 90-100, og 23% havde en skala 70-80. 86% havde 2 eller flere

forudgående behandlingslinjer, og 64% havde stadie 3 eller højere. Hos disse pædiatriske patienter med cHL var ORR 54,5% baseret på BICR-vurdering i henhold til IWG-kriterierne fra 2007, 1 patient (4,5%) havde komplet respons og 11 patienter (50,0%) havde partielt respons, og ORR vurderet i henhold til Lugano-kriterierne fra 2014 var 63,6%, 4 patienter (18,2%) havde komplet respons, og 10 patienter (45,5%) havde partielt respons. Der foreligger meget begrænsede data fra kliniske studier med unge melanom-patienter, og der er anvendt ekstrapolation fra voksendata til at klarlægge virkning. Blandt de 5 unge deltagere med avanceret melanom, som blev behandlet i KEYNOTE-051, havde ingen af patienterne komplet eller partielt respons, og 1 patient havde stabil sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med pembrolizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af Hodgkins lymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pembrolizumabs farmakokinetik blev undersøgt hos 2.993 patienter med metastatisk eller ikke-resektabelt melanom, NSCLC eller karcinom, som har fået doser i intervallet: 1 til 10 mg/kg *bw* hver 2. uge, 2 til 10 mg/kg *bw* hver 3. uge eller 200 mg hver 3. uge.

Absorption

Pembrolizumab administreres intravenøst, og biotilgængeligheden er derfor øjeblikkelig og fuldstændig.

Fordeling

I overensstemmelse med en begrænset ekstravaskulær fordeling er det gennemsnitlige fordelingsvolumen for pembrolizumab ved *steady state* lille (~6,0 liter; variationskoefficient (CV) 20%). Som forventet for et antistof binder pembrolizumab ikke specifikt til plasmaproteiner.

Biotransformation

Pembrolizumab nedbrydes via non-specifikke metaboliseringsveje; metaboliseringen bidrager ikke til pembrolizumabs *clearance*.

Elimination

Pembrolizumabs *clearance* er cirka 23% lavere (geometrisk gennemsnit, 195 ml/dag [CV%: 40%]) efter at have opnået maksimal ændring ved *steady state* sammenlignet med den første dosis (252 ml/dag [CV%: 37%]). Dette fald i *clearance* over tid anses ikke for at være klinisk betydningsfuldt. Den geometriske gennemsnitsværdi (CV%) for den terminale halveringstid er 22 dage (32%) ved *steady state*.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen for pembrolizumab udtrykt ved *peak*-koncentration ($C_{\max}$) eller areal under kurven for plasmakoncentration over tid (AUC) steg dosisproportionalt inden for det terapeutiske dosisinterval. *Steady state*-koncentrationer af pembrolizumab blev nået efter 16 uger med gentagen dosering med et regime med administration hver 3. uge, og den systemiske akkumulering var cirka 2,1 gange. Den mediane dalkoncentration (C_{trough}) ved *steady state* var ca. 22 µg/ml ved en dosis på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge og 29 µg/ml ved en dosis på 200 mg hver 3. uge. Det mediane areal under kurven for koncentration over tid ved *steady state* over 3 uger ($AUC_{0-3\text{ uger}}$) var 794 µg•dag/ml ved en dosis på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge og 1 053 µg•dag/ml ved en dosis på 200 mg hver 3. uge.

Efter administration af pembrolizumab 200 mg hver 3. uge til patienter med cHL var den observerede mediane C_{trough} ved *steady state* op til 40% højere end den, som blev observeret ved andre tumortyper, der blev behandlet med samme dosis. Intervallerne for dalkoncentrationerne er imidlertid sammenlignelige. Der er ingen væsentlig forskel i median $C_{\max}$ mellem cHL og andre tumortyper. Baseret på tilgængelige sikkerhedsdata for cHL og andre tumortyper er disse forskelle ikke klinisk relevante.

Særlige populationer

Indvirkningen af forskellige kovariater på pembrolizumabs farmakokinetik blev vurderet i farmakokinetiske populationsanalyser. Følgende faktorer havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på pembrolizumabs *clearance*: alder (interval: 15-94 år), køn, race, let eller moderat nedsat nyrefunktion, let eller moderat nedsat leverfunktion og tumorbyrde. Forholdet mellem kropsvægt og *clearance* understøtter dosering med enten fast dosis eller dosis baseret på kropsvægt til at give tilstrækkelig og sammenlignelig eksponeringskontrol. Ved vægtbaseret dosering på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge hos pædiatriske patienter (≥ 3 til 17 år) er eksponeringen for pembrolizumab sammenlignelig med eksponeringen hos voksne ved samme dosis.

Nedsat nyrefunktion

Effekten af nedsat nyrefunktion på pembrolizumabs *clearance* blev vurderet ud fra farmakokinetiske populationsanalyser, hvor patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion blev sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Der blev ikke påvist klinisk betydningsfulde forskelle i pembrolizumabs *clearance* mellem patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion. Pembrolizumab er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion på pembrolizumabs *clearance* blev vurderet ud fra farmakokinetiske populationsanalyser, hvor patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (defineret i henhold til *US National Cancer Institute* (NCI) kriterier for leverinsufficiens) blev sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Der blev ikke påvist klinisk betydningsfulde forskelle i pembrolizumabs *clearance* mellem patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion. Pembrolizumab er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Pembrolizumabs sikkerhed blev vurderet i toksicitetsstudier med gentagne doser af 1 måned og 6 måneders varighed, hvor cynomolgusaber fik administreret intravenøse doser på 6, 40 eller 200 mg/kg *bw* en gang om ugen i studiet af 1 måneds varighed og en gang hver anden uge i studiet af 6 måneders varighed, efterfulgt af en behandlingsfri periode på 4 måneder. Der blev ikke observeret fund af toksikologisk betydning, og NOAEL-værdien (*No Observed Adverse Effect Level*) i begge studier var ≥ 200 mg/kg *bw*, hvilket gav multiple eksponeringer på 19 og 94 gange eksponeringen hos mennesker ved doser på henholdsvis 10 mg/kg *bw* og 2 mg/kg *bw*. Den multiple eksponering mellem NOAEL og en human dosis på 200 mg var 74.

Der er ikke udført reproduktionsstudier med pembrolizumab hos dyr. Det menes, at PD-1/PD-L1-signalvejen er involveret i at opretholde tolerancen over for fostret under graviditeten. I dyremodeller med drægtige mus er det blevet påvist, at blokering af PD-L1-signalet kan påvirke tolerancen for fostret og medføre et stigende antal fostertab.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med pembrolizumab hos dyr. Der var ingen betydningsfuld indvirkning på forplantningsorganerne hos han- og hunaber i toksicitetsstudier af 1 måned og 6 måneders varighed med gentagne doser. Mange dyr i disse studier var imidlertid ikke kønsmodne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
L-histidin-hydrochloridmonohydrat
Saccharose
Polysorbat 80 (E433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år

Efter klargøring af infusionsvæsken

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist under brug i op til 42 dage ved 2 °C - 8 °C eller ved 23 °C - 27 °C. Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal lægemidlet anvendes straks efter fortynding. Den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses. Hvis KEYTRUDA ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke overskride 7 dage ved 2 °C - 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hætteglassene og/eller de intravenøse infusionsposser skal bringes til stuetemperatur inden brug, hvis de har været opbevaret i køleskab.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

4 ml koncentrat i et 10 ml klart hætteglas (type I-glas) med en coated grå chlorbutyl- eller brombutylprop og en aluminiumshætte med et mørkeblåt flip-off-låg, der indeholder 100 mg pembrolizumab.

Pakningsstørrelser: 1 eller 2 hætteglas i hver karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring og administration af infusionsvæske

- Hætteglasset må ikke rystes.
- Lad hætteglasset opnå stuetemperatur (ved temperaturer på eller under 25 °C).
- Før fortynding kan hætteglasset med koncentrat opbevares uden for køleskab (ved temperaturer på eller under 25 °C) i op til 24 timer.
- Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. KEYTRUDA-koncentratet er en klar til let opaliserende og farveløs til lysegul opløsning. Hætteglasset skal kasseres, hvis der observeres synlige partikler.
- Træk det påkrævede volumen (op til 4 ml (100 mg)) koncentrat op og overfør det til en intravenøs infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) eller glucose 50 mg/ml (5%) for at fremstille den færdige infusionsvæske med en endelig koncentration på 1 til 10 mg/ml. Hvert hætteglas indeholder et overskud på 0,25 ml (samlet indhold pr. hætteglas 4,25 ml) for at sikre, at der kan udtrækkes 4 ml koncentrat. Bland den færdige infusionsvæske ved forsigtigt at vende infusionsposen.
- Hætteglassene og/eller de intravenøse infusionsposser skal bringes til stuetemperatur inden brug, hvis de har været opbevaret i køleskab. Gennemsigtige til hvide proteinholdige partikler kan forekomme i den fortyndede infusionsvæske. Administrer infusionsvæsken intravenøst over en periode på 30 minutter med et infusionssæt med et *in-line* eller *add-on* sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende filter (porestørrelse 0,2 til 5 µm).

- KEYTRUDA må ikke administreres sammen med andre lægemidler i samme infusionslange.
- KEYTRUDA er kun til engangsbrug. Den ubrugte rest i hætteglasset bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juli 2015
Dato for seneste fornyelse: 24. marts 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KEYTRUDA 395 mg injektionsvæske, opløsning
KEYTRUDA 790 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

KEYTRUDA 395 mg injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas med 2,4 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 395 mg pembrolizumab.

KEYTRUDA 790 mg injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas med 4,8 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 790 mg pembrolizumab.

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 165 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt anti-*programmed cell death*-1 (PD-1)-antistof (IgG4/kappa-isotype med en stabiliserende forandring af sekvensen i Fc-regionen), som er fremstillet ved rekombinant dna-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mg polysorbat 80 pr. ml injektionsvæske, opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende, farveløs til lysegul opløsning med pH 5,3 - 5,9.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Melanom

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med avanceret (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med stadie IIB-, IIC- eller III-melanom, som har fået foretaget komplet resektion (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

KEYTRUDA, i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med resektabel ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv (se pkt. 5.1 for udvælgelseskriterier).

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1 for udvælgelseskriterier).

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med *tumour proportion score* (TPS) $\geq 50\%$ uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.

KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.

KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 1\%$. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med KEYTRUDA.

Malignt pleuralt mesotheliom (MPM)

KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med ikke-resektabelt ikke-epiteloidt malignt pleuralt mesotheliom.

Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og unge i alderen 12 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller har oplevet svigt efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.

Urotelialt karcinom

KEYTRUDA, i kombination med enfortumab vedotin, som neoadjuverende behandling og fortsat efter radikal cystektomi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med resektabel muskelinvasiv blærekræft (MIBC), som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi.

KEYTRUDA, i kombination med enfortumab vedotin, er indiceret til førstelinjebehandling af ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 10 (se pkt. 5.1).

Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af resektabelt lokalt avanceret planocellulært hoved-hals karcinom som neoadjuverende behandling, efterfulgt af adjuverende behandling i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin og herefter som monoterapi hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller ikke-resektabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

Renalcellekarcinom (RCC)

KEYTRUDA, i kombination med axitinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for recidiv efter nefrektomi, eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner (se pkt. 5.1 for udvælgelseskriterier).

Cancertyper med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller *mismatch repair*-defekt (dMMR)

Kolorektal cancer (CRC)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til voksne med kolorektal cancer med MSI-H eller dMMR i følgende *settings*:

- førstelinjebehandling af metastatisk kolorektal cancer;
- behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kolorektal cancer efter tidligere fluoropyrimidinbaseret kombinationsbehandling.

Ikke-kolorektal cancer

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af følgende tumorer med MSI-H eller dMMR hos voksne med:

- avanceret eller recidiverende endometriecancer med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver *setting*, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling;
- ikke-resektabel eller metastatisk ventrikelkræft, tyndtarmskræft eller galdevejskræft med sygdomsprogression under eller efter mindst en forudgående behandling.

Esophagus karcinom

KEYTRUDA, i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk karcinom i esophagus hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 (se pkt. 5.1).

Triple-negativ brystkræft (TNBC)

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som post-operativ adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med lokalt avanceret eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv (se pkt. 5.1).

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).

Endometrieccancer (EC)

KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af primær avanceret eller recidiverende endometrieccancer hos voksne, som er egnet til systemisk behandling.

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af avanceret eller recidiverende endometrieccancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver *setting*, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling.

Cervixcancer

KEYTRUDA, i kombination med kemostrålebehandling (udvendig strålebehandling efterfulgt af brachyterapi), er indiceret til behandling af FIGO 2014 stadie III - IVA lokal avanceret cervixcancer hos voksne, som ikke har modtaget forudgående definitiv behandling.

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

Adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang (GEJ)

KEYTRUDA, i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA, i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 (se pkt. 5.1).

Galdevejskræft (Biliary Tract Carcinoma (BTC))

KEYTRUDA, i kombination med gemcitabin og cisplatin, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk galdevejskræft hos voksne.

Ovariecancer

KEYTRUDA, i kombination med paclitaxel, med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af platinresistent epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 og som forudgående har fået et eller to systemiske behandlingsregimer.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og superviseres af læger med erfaring i behandling af cancer.

Patienter, der får intravenøs pembrolizumab kan skifte til subkutan pembrolizumab ved deres næste planlagte dosis. Patienter, der får subkutan pembrolizumab kan skifte til intravenøs pembrolizumab ved deres næste planlagte dosis.

PD-L1-test

Hvis specificeret i indikationen, skal udvælgelsen af patienter til behandling med KEYTRUDA baseret på PD-L1-tumorekspression bekræftes af en valideret test (se pkt. 4.1, 4.4, 4.8 og 5.1).

MSI/MMR-test

Hvis specificeret i indikationen, skal udvælgelsen af patienter til behandling med KEYTRUDA baseret på MSI-H/dMMR-tumorstatus bekræftes af en valideret test (se pkt. 4.1 og 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis af KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning hos voksne og unge med melanom eller cHL i alderen 12 år eller derover, som vejer mere end 40 kg, er enten:

- 395 mg hver 3. uge administreret som en subkutan injektion over 1 minut eller
- 790 mg hver 6. uge administreret som en subkutan injektion over 2 minutter.

Se produktresuméet for de samtidigt administrerede lægemidler ved anvendelse i kombinationsbehandling.

Patienterne skal behandles med KEYTRUDA indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (og op til den maksimale behandlingsvarighed, hvis det er specificeret for en indikation). Atypisk respons (pseudoprogression) har været observeret (initial forbigående stigning i tumorstørrelse eller små nye læsioner inden for de første få måneder efterfulgt af tumorregression). Det anbefales at fortsætte behandlingen hos klinisk stabile patienter med initiale tegn på sygdomsprogression, indtil sygdomsprogression er bekræftet.

Ved adjuverende behandling af melanom, NSCLC eller RCC skal KEYTRUDA administreres indtil sygdomsrecidiv, uacceptabel toksicitet eller i en periode på op til 1 år.

Ved neoadjuverende og adjuverende behandling af resektabel NSCLC skal patienterne behandles med neoadjuverende KEYTRUDA i kombination med kemoterapi i 4 doser på 395 mg hver 3. uge eller 2 doser på 790 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet, efterfulgt af adjuverende behandling med KEYTRUDA monoterapi i 13 doser på 395 mg hver 3. uge eller 7 doser på 790 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som oplever sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet relateret til KEYTRUDA som neoadjuverende behandling i kombination med kemoterapi, må ikke få KEYTRUDA monoterapi som adjuverende behandling.

Ved neoadjuverende og adjuverende behandling af cisplatin-uegnet MIBC skal patienterne behandles med neoadjuverende KEYTRUDA i kombination med enfortumab vedotin i 3 doser på 395 mg hver 3. uge eller indtil sygdomsprogression, der udelukker radikal cystektomi eller uacceptabel toksicitet, efterfulgt af adjuverende behandling med KEYTRUDA i kombination med enfortumab vedotin i 14 doser på 395 mg hver 3. uge eller 7 doser på 790 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet.

Ved neoadjuverende og adjuverende behandling af resektabelt lokalt avanceret HNSCC skal patienterne behandles med neoadjuverende KEYTRUDA som monoterapi i 2 doser på 395 mg hver 3. uge eller 1 dosis på 790 mg eller indtil sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet, efterfulgt af adjuverende behandling med KEYTRUDA i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin i 3 doser på 395 mg hver 3. uge eller 2 doser på 790 mg hver 6. uge efterfulgt af KEYTRUDA som monoterapi i 12 doser på 395 mg hver 3. uge eller 6 doser på 790 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som oplever sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet relateret til KEYTRUDA monoterapi som neoadjuverende behandling, må ikke få KEYTRUDA i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin som adjuverende behandling.

Ved neoadjuverende og adjuverende behandling af TNBC skal patienterne behandles med neoadjuverende KEYTRUDA i kombination med kemoterapi i 8 doser på 395 mg hver 3. uge eller 4 doser på 790 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet, efterfulgt af adjuverende behandling med KEYTRUDA monoterapi i 9 doser på 395 mg hver 3. uge eller 5 doser på 790 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel

toksicitet. Patienter, som oplever sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet relateret til KEYTRUDA som neoadjuverende behandling i kombination med kemoterapi, må ikke få KEYTRUDA monoterapi som adjuverende behandling.

Ved lokal avanceret cervixcancer skal patienterne behandles med KEYTRUDA samtidig med kemostrålebehandling, efterfulgt af KEYTRUDA som monoterapi. KEYTRUDA kan administreres som enten 395 mg hver 3. uge eller 790 mg hver 6. uge indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i op til 24 måneder.

Pausering eller seponering af behandling (se også pkt. 4.4)

Dosisreduktion af KEYTRUDA anbefales ikke. Behandlingen med KEYTRUDA skal pauseres eller seponeres for at håndtere bivirkninger som beskrevet i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede ændringer i KEYTRUDA-behandling

Immunmedierede bivirkninger	Sværhedsgrad	Ændring af behandling
Pneumonitis	Grad 2	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4 eller tilbagevendende grad 2	Seponer behandlingen permanent
Colitis	Grad 2 eller 3	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad 4 eller tilbagevendende grad 3	Seponer behandlingen permanent
Nefritis	Grad 2 med kreatinin > 1,5 til ≤ 3 gange øvre normale grænseværdi (ULN)	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med kreatinin > 3 gange ULN	Seponer behandlingen permanent
Endokrinopatier	Grad 2 binyrebarkinsufficiens og hypofysitis	Pauser behandlingen indtil bivirkningen er kontrolleret med hormonsubstitutionsbehandling
	Grad 3 eller 4 binyrebarkinsufficiens eller symptomatisk hypofysitis	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Type 1-diabetes associeret med hyperglykæmi grad ≥ 3 (glucose > 250 mg/dl eller > 13,9 mmol/l) eller associeret med ketoacidose	Det kan overvejes at fortsætte behandlingen med pembrolizumab efter langsom udtrapning af eventuel nødvendig kortikosteroidbehandling hos patienter med endokrinopatier grad 3 eller grad 4, som bedres til grad 2 eller lavere med hormonsubstitutionsbehandling, hvis det er indiceret. Ellers skal behandlingen seponeres.
	Hypertyroidisme grad ≥ 3	
	Hypothyroidisme	Hypothyroidisme kan behandles med substitution uden afbrydelse af behandlingen.

Immunmedierede bivirkninger	Sværhedsgrad	Ændring af behandling
BEMÆRK: se doseringsvejledningen i hht. denne tabel for RCC-patienter i behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib og med forhøjede leverenzymmer.	Grad 2 med aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) > 3-5 gange ULN eller total-bilirubin > 1,5-3 gange ULN	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad ≥ 3 med ASAT eller ALAT > 5 gange ULN eller total-bilirubin > 3 gange ULN	Seponer behandlingen permanent
	Levermetastaser med grad 2 forhøjelse af ASAT eller ALAT, hepatitis med ASAT- eller ALAT-stigning på ≥ 50% i forhold til <i>baseline</i> , og som varer ≥ 1 uge	Seponer behandlingen permanent
Hudreaktioner	Grad 3 eller mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad 4 eller bekræftet SJS eller TEN	Seponer behandlingen permanent
Andre immunmedierede bivirkninger	Baseret på sværhedsgrad og type af bivirkning (grad 2 eller grad 3)	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4 myokarditis Grad 3 eller 4 encephalitis Grad 3 eller 4 Guillain-Barrés syndrom	Seponer behandlingen permanent
	Grad 4 eller tilbagevendende grad 3	Seponer behandlingen permanent
Myokarditis-myositis-myasthenia gravis overlap-syndrom†	Grad 2	Pauser behandlingen indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1*
	Grad 3 eller 4	Seponer behandlingen permanent
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 3 eller 4	Seponer behandlingen permanent

Bemærk: Toksicitetsgrader er angivet i overensstemmelse med *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v.4).

* Hvis behandlingsrelateret toksicitet ikke bedres til grad 0-1 inden for 12 uger efter den sidste dosis KEYTRUDA, eller hvis kortikosteroiddoseringen ikke kan reduceres til ≤ 10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag inden for 12 uger, skal KEYTRUDA seponeres permanent.

† Viser sig som et overlap af enten to eller alle tre tilstande. Den mest alvorlige CTCAE-grad af de enkelte bivirkninger skal tages i betragtning ved vurdering af den anbefalede ændring i behandling for KEYTRUDA.

Sikkerheden ved re-initiering af behandling med pembrolizumab hos patienter, der tidligere har oplevet immunmedieret myokarditis, er ikke kendt.

KEYTRUDA, som monoterapi eller som kombinationsbehandling, skal seponeres permanent ved grad 4 eller tilbagevendende grad 3 immunmedierede bivirkninger, medmindre det er specificeret anderledes i tabel 1.

Ved grad 4 hæmatologisk toksicitet, kun hos patienter med cHL, skal KEYTRUDA pauseres indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1.

KEYTRUDA i kombination med axitinib ved RCC

Se produktresuméet for axitinib for oplysninger vedrørende dosering af axitinib for RCC-patienter, der behandles med KEYTRUDA i kombination med axitinib. Når axitinib anvendes i kombination med

pembrolizumab kan øgning af axitinib-dosis til over initialdosis på 5 mg overvejes i intervaller på seks uger eller længere (se pkt. 5.1).

Ved forhøjede leverenzymers hos RCC-patienter, der behandles med KEYTRUDA i kombination med axitinib:

- Hvis ALAT eller ASAT er ≥ 3 gange ULN, men < 10 gange ULN uden samtidig total-bilirubin-værdi ≥ 2 gange ULN, skal både KEYTRUDA og axitinib pauseres, indtil disse bivirkninger bedres til grad 0-1. Behandling med kortikosteroider kan overvejes. Genoptagelse af behandling (*rechallenge*) med et enkelt lægemiddel eller sekventiel genoptagelse af behandlingen (*sequential rechallenge*) med begge lægemidler efter bedring kan overvejes. Hvis behandlingen med axitinib genoptages, kan dosisreduktion i henhold til produktresuméet for axitinib overvejes.
- Hvis ALAT eller ASAT er ≥ 10 gange ULN eller > 3 gange ULN med samtidig total-bilirubin-værdi ≥ 2 gange ULN, skal både KEYTRUDA og axitinib seponeres permanent, og behandling med kortikosteroider kan overvejes.

KEYTRUDA i kombination med lenvatinib

Når KEYTRUDA anvendes i kombination med lenvatinib, skal behandlingen med et eller begge lægemidler afbrydes efter behov. Behandlingen med lenvatinib skal pauseres, dosis reduceres eller seponeres i overensstemmelse med anvisningerne i produktresuméet for lenvatinib vedrørende kombination med pembrolizumab. Dosisreduktion anbefales ikke for KEYTRUDA.

Patienter, som bliver behandlet med KEYTRUDA, skal have udleveret et patientkort og informeres om risiciene ved KEYTRUDA (se også indlægssedlen).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. KEYTRUDA er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. KEYTRUDA er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning er ikke klarlagt hos pædiatriske patienter undtagen hos unge i alderen 12 år og derover med melanom eller cHL. En anbefalet dosis til unge i alderen 12 år eller derover, som vejer 40 kg eller derunder, er ikke klarlagt (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

Administration

Det er vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at den korrekte formulering (intravenøs eller subkutan) klargøres og administreres til patienten som ordineret for at reducere risikoen for medicineringsfejl.

KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning er kun til subkutan anvendelse. KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning må ikke administreres intravenøst.

KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning må ikke erstatte eller erstattes med intravenøs pembrolizumab, da de har forskellige anbefalede doseringer og administrationsveje.

KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning er kun til subkutan injektion i låret eller maven.

Før administration skal KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning tages ud af køleskabet og bringes til stuetemperatur i mindst 30 minutter. For instruktioner om anvendelse og håndtering af KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning før administration, se pkt. 6.6.

Injicer KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning i det subkutane væv i låret eller maven, og undgå området på 5 cm omkring navlen. Må ikke injiceres i områder på huden med skader, ømhed, blå mærker, ar, skællende hud eller med røde pletter. Skift injektionssted ved efterfølgende injektioner. Under behandling med KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning må der ikke administreres andre lægemidler til subkutan anvendelse på samme sted som KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning.

Når KEYTRUDA administreres som del af en kombinationsbehandling med intravenøs kemoterapi, skal KEYTRUDA administreres først.

Når KEYTRUDA administreres som del af en kombinationsbehandling med enfortumab vedotin, skal KEYTRUDA administreres efter enfortumab vedotin, når det gives på samme dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Vurdering af PD-L1-status

Ved vurdering af PD-L1-status af tumoren er det vigtigt, at der vælges en valideret og robust metode for at minimere forekomsten af falsk negative eller falsk positive resultater.

Immunmedierede bivirkninger

Immunmedierede bivirkninger, inklusive svære og dødelige tilfælde, er forekommet hos patienter, der fik pembrolizumab. De fleste immunmedierede bivirkninger, der forekom under behandlingen med pembrolizumab, var reversible og blev håndteret ved hjælp af afbrydelse af behandlingen med pembrolizumab, behandling med kortikosteroider og/eller understøttende pleje. Immunmedierede bivirkninger er også observeret efter den sidste dosis af pembrolizumab. Immunmedierede bivirkninger, der påvirker mere end et organsystem i kroppen, kan forekomme på samme tid.

Ved mistanke om immunmedierede bivirkninger skal det sikres, at der foretages tilstrækkelig udredning for at bekræfte ætiologi eller udelukke andre årsager. Baseret på bivirkningens sværhedsgrad skal behandlingen med pembrolizumab pauseres og kortikosteroider administreres. Ved bedring til grad ≤ 1 påbegyndes langsom udtrapning af kortikosteroider over en periode på mindst 1 måned. På basis af begrænsede data fra kliniske studier med patienter, hvis immunmedierede bivirkninger ikke kunne kontrolleres med kortikosteroider, kan det overvejes at administrere andre systemiske immunsuppressiva.

Behandlingen med pembrolizumab kan genoptages inden for 12 uger efter den sidste dosis af KEYTRUDA, hvis bivirkningen bedres til grad ≤ 1 , og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller en dosis ækvivalent hermed.

Pembrolizumab skal seponeres permanent ved en hvilken som helst immunmedieret bivirkning af grad 3, som recidiverer, og ved alle immunmedierede bivirkninger af toksicitetsgrad 4, bortset fra endokrinopati, som kontrolleres med hormonsubstitutionsbehandling (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos patienter med allerede eksisterende autoimmun sygdom tyder data fra observationsstudier på, at risikoen for immunmedierede bivirkninger efter behandling med en immuncheckpointhæmmer kan være forhøjet sammenlignet med risikoen hos patienter uden allerede eksisterende autoimmun sygdom. Derudover forekom der hyppigt opblussen af den underliggende autoimmune sygdom, men de fleste tilfælde var lette og kunne håndteres.

Immunmedieret pneumonitis

Pneumonitis er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis. Mistanke om pneumonitis skal bekræftes ved en billeddiagnostisk udredning af patienterne, og andre årsager skal udelukkes. Kortikosteroider skal administreres ved bivirkninger grad ≥ 2 (initialdosis 1-2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent hermed efterfulgt af langsom udtrapning); pembrolizumab skal pauseres ved grad 2-pneumonitis og seponeres permanent ved grad 3-, grad 4- eller tilbagevendende grad 2-pneumonitis (se pkt. 4.2).

Immunmedieret colitis

Colitis er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på colitis, og andre årsager skal udelukkes. Kortikosteroider skal administreres ved bivirkninger grad ≥ 2 (initialdosis 1-2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent hermed efterfulgt af langsom udtrapning); pembrolizumab skal pauseres ved grad 2- eller grad 3-colitis og seponeres permanent ved grad 4- eller tilbagevendende grad 3-colitis (se pkt. 4.2). Den potentielle risiko for gastrointestinal perforation skal tages i betragtning.

Immunmedieret hepatitis

Hepatitis er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for ændringer i leverfunktionen (ved behandlingsstart, periodevist i løbet af behandlingen og som indiceret på basis af den kliniske vurdering) og for symptomer på hepatitis, og andre årsager skal udelukkes. Kortikosteroider skal administreres (initialdosis 0,5-1 mg/kg/dag [ved bivirkninger af grad 2] eller 1-2 mg/kg/dag [ved bivirkninger grad ≥ 3] prednison eller ækvivalent hermed efterfulgt af langsom udtrapning), og på basis af sværhedsgraden af leverenzymstigningen skal behandlingen med pembrolizumab pauseres eller seponeres (se pkt. 4.2).

Immunmedieret nefritis

Nefritis er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for ændringer i nyrefunktionen, og andre årsager til nedsat nyrefunktion skal udelukkes. Kortikosteroider skal administreres ved bivirkninger grad ≥ 2 (initialdosis 1-2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent hermed efterfulgt af langsom udtrapning), og på basis af sværhedsgraden af kreatininstigningen skal behandlingen med pembrolizumab pauseres ved grad 2-nefritis og seponeres permanent ved grad 3- eller 4-nefritis (se pkt. 4.2).

Immunmedierede endokrinopater

Svære endokrinopater, herunder binyrebarkinsufficiens, hypofysitis, type 1-diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, hypothyroidisme og hypertyroidisme har været observeret i forbindelse med pembrolizumab-behandling.

Langtidsbehandling med hormonsubstitution kan være nødvendig ved immunmedierede endokrinopater.

Binyrebarkinsufficiens (primær og sekundær) er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab. Hypofysitis er også rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens og hypofysitis (inklusive hypofyseinsufficiens (hypopituitarisme), og andre årsager skal udelukkes. Kortikosteroider skal administreres for at behandle binyrebarkinsufficiens og anden hormonsubstitutionsbehandling som klinisk indiceret. Behandlingen med pembrolizumab skal pauseres ved grad 2-binyrebarkinsufficiens eller hypofysitis, indtil bivirkningen er kontrolleret med hormonsubstitutionsbehandling. Pembrolizumab skal pauseres eller seponeres ved grad 3- eller 4-binyrebarkinsufficiens eller symptomatisk hypofysitis. Det kan overvejes at fortsætte behandlingen med pembrolizumab efter langsom udtrapning af kortikosteroider, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.2). Hypofysefunktion og hormonniveauer skal monitoreres for at sikre passende hormonsubstitutionsbehandling.

Type 1-diabetes mellitus, herunder diabetisk ketoacidose, er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for hyperglykæmi eller andre tegn og symptomer på diabetes. Insulin skal administreres ved type 1-diabetes, og behandlingen med pembrolizumab skal pauseres i tilfælde af type 1-diabetes associeret med grad > 3 -hyperglykæmi eller ketoacidose, indtil der er opnået metabolisk kontrol (se pkt. 4.2).

Thyreoidesygdomme, herunder hypothyroidisme, hyperthyroidisme og thyroiditis, er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab, og kan forekomme i hele behandlingsforløbet. Hypothyroidisme er rapporteret oftere hos patienter med HNSCC, som tidligere havde fået strålebehandling. Patienterne skal derfor monitoreres for ændringer i thyreoideafunktionen (ved behandlingsstart, periodevist i løbet af behandlingen og som indiceret på basis af den kliniske vurdering) samt for kliniske tegn og symptomer på thyreoideasygdomme. Hypothyroidisme kan substitutionsbehandles uden afbrydelse af behandlingen og uden kortikosteroider. Hyperthyroidisme kan behandles symptomatisk. Pembrolizumab skal pauseres ved grad ≥ 3 -hyperthyroidisme indtil bedring til grad ≤ 1 . Thyreoideafunktion og hormonniveauer skal monitoreres for at sikre passende hormonsubstitutionsbehandling.

Hos patienter med grad 3- eller grad 4-endokrinopater, som bedres til grad 2 eller derunder, og som er kontrolleret med hormonsubstitutionsbehandling, hvis det er indiceret, kan det overvejes at fortsætte behandlingen med pembrolizumab efter langsom udtrapning af kortikosteroider, hvis det er nødvendigt. Ellers skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunmedierede hudreaktioner

Alvorlige immunmedierede hudreaktioner er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres ved mistanke om alvorlige hudreaktioner, og andre årsager skal udelukkes. På basis af bivirkningens sværhedsgrad skal pembrolizumab pauseres ved grad 3-hudreaktioner indtil bedring til grad ≤ 1 eller seponeres permanent ved grad 4-hudreaktioner, og kortikosteroider skal administreres (se pkt. 4.2).

Tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Ved mistanke om SJS eller TEN, skal behandling med pembrolizumab pauseres, og patienten henvises til en specialafdeling til vurdering og behandling. Hvis mistanken om SJS eller TEN bekræftes, skal pembrolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Der skal udvises forsigtighed, hvis pembrolizumab-behandling overvejes hos en patient, der har oplevet en alvorlig eller livstruende hudreaktion under tidligere behandling med andre immunstimulerende cancerlægemidler.

Andre immunmedierede bivirkninger

Følgende yderligere klinisk signifikante, immunmedierede bivirkninger er rapporteret i kliniske studier eller efter markedsføring: uveitis, arthritis, myositis, myokarditis, pankreatitis, Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom, hæmolytisk anæmi, sarkoidose, encephalitis, myelitis, vaskulitis, skleroserende kolangitis, gastritis, ikke-infektøs cystitis, hypoparathyroidisme, perikarditis og myokarditis-myositis-myasthenia gravis overlap-syndrom (se pkt. 4.2 og 4.8).

Behandlingen med pembrolizumab skal pauseres ved grad 2- eller grad 3-bivirkninger og kortikosteroider administreres på basis af bivirkningens sværhedsgrad og type.

Behandlingen med pembrolizumab kan genoptages inden for 12 uger efter den sidste dosis af KEYTRUDA, hvis bivirkningen bedres til grad ≤ 1 , og kortikosteroiddosis er blevet reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent hermed.

Behandlingen med pembrolizumab skal seponeres permanent ved en hvilken som helst immunmedieret bivirkning af grad 3, som recidiverer, og ved alle immunmedierede bivirkninger af grad 4.

Pembrolizumab skal seponeres permanent ved grad 3- eller 4-myokarditis, encephalitis eller Guillain-Barrés syndrom (se pkt. 4.2 og 4.8).

Transplantationsrelaterede bivirkninger

Afstødning af transplanterede solide organer

Der er efter markedsføringen rapporteret om afstødning af transplanterede solide organer hos patienter, der er behandlet med PD-1-hæmmere. Behandling med pembrolizumab kan øge risikoen for afstødning

hos modtagere af transplanterede solide organer. Fordelene ved behandling med pembrolizumab skal afvejes mod risikoen for mulig organafstødning hos disse patienter.

Komplikationer ved allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)

Allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab

Tilfælde af *graft versus host*-sygdom (GVHD) og hepatisk veno-okklusiv sygdom (VOD) har været observeret hos patienter med cHL, der gennemgår allogen HSCT efter tidligere eksponering for pembrolizumab. Indtil yderligere data bliver tilgængelige, skal de potentielle fordele ved HSCT og den potentielt øgede risiko for transplantationsrelaterede komplikationer vurderes nøje for hver enkelt patient (se pkt. 4.8).

Allogen HSCT før behandling med pembrolizumab

Hos patienter, der tidligere har gennemgået allogen HSCT, er der rapporteret akut GVHD, inklusive GVHD med dødelig udgang, efter behandling med pembrolizumab. Patienter, der udviklede GVHD efter deres transplantation, kan have øget risiko for GVHD efter behandling med pembrolizumab. Fordelene ved behandling med pembrolizumab skal afvejes mod risikoen for mulig GVHD hos patienter, der tidligere har gennemgået allogen HSCT.

Infusionsrelaterede reaktioner

Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, herunder overfølsomhed og anafylaksi, er rapporteret hos patienter, der fik pembrolizumab (se pkt. 4.8). Ved grad 3- eller 4-infusionsrelaterede reaktioner skal injektionen stoppes og pembrolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2). Patienter med grad 1- eller 2-infusionsrelaterede reaktioner kan fortsætte med at få pembrolizumab under tæt monitorering. Præmedicinering med antipyretikum og antihistamin kan overvejes.

Brug af pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi skal anvendes med forsigtighed hos patienter ≥ 75 år efter nøje vurdering af det potentielle benefit/risk-forhold på individuelt grundlag (se pkt. 5.1).

Sygdomsspecifikke forholdsregler

Brug af pembrolizumab hos patienter med urotelialt karcinom, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi

Lægen bør overveje pembrolizumabs forsinkede indsættelse af virkning, før behandling initieres hos patienter med dårligere prognoser og/eller aggressiv sygdom. Ved urotelialt karcinom sås et højere antal dødsfald indenfor 2 måneder med pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi (se pkt. 5.1). Faktorer associeret med tidlig død var hurtig progressiv sygdom efter tidligere platinbehandling og levermetastaser.

Brug af pembrolizumab ved urotelialt karcinom til patienter, som er uegnede til behandling med cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10

Prognostiske sygdomskaraktistika ved *baseline* hos studiepopulationen i KEYNOTE-052 inkluderede en procentdel patienter, der var egnet til carboplatinbaseret kombinationsbehandling, hvor fordelene blev vurderet i et komparativt studie (KEYNOTE-361). I KEYNOTE-361 blev der observeret et højere antal dødsfald inden for 6 måneder efter initiering af behandling efterfulgt af en fordel med hensyn til langtidsoverlevelse med pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kemoterapi (se pkt. 5.1). Der kunne ikke identificeres en specifik faktor (specifikke faktorer) associeret med tidlig død. Lægen bør overveje pembrolizumabs forsinkede indsættelse af virkning, før behandling initieres hos patienter med urotelialt karcinom, som anses for egnede til kombinationsbehandling med carboplatinbaseret kemoterapi. KEYNOTE-052 inkluderede også patienter, som var egnede til mono-kemoterapi, hvor der ikke foreligger randomiserede data. Derudover findes der ingen data vedrørende sikkerhed og virkning hos svagere patienter (f.eks. ECOG-performance-status 3), der ikke anses for egnede til behandling med kemoterapi. I mangel af disse data bør pembrolizumab anvendes med forsigtighed hos denne population efter nøje overvejelse af det potentielle benefit/risk-forhold på individuel basis.

Brug af pembrolizumab til førstelinjehandling af patienter med NSCLC

Generelt forekommer bivirkninger hyppigere ved kombinationsbehandling med pembrolizumab end ved pembrolizumab som monoterapi eller kemoterapi alene, hvilket afspejler bidrag fra hver af de individuelle behandlinger (se pkt. 4.2 og 4.8). Der foreligger ikke en direkte sammenligning af pembrolizumab ved anvendelse i kombination med kemoterapi i forhold til pembrolizumab som monoterapi.

Lægen bør overveje benefit/risk-forholdet for de tilgængelige behandlingsmuligheder (pembrolizumab som monoterapi eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi), før behandling initieres hos tidligere ubehandlede patienter med NSCLC, hvis tumorer udtrykker PD-L1.

I KEYNOTE-042 blev der observeret et højere antal dødsfald inden for 4 måneder efter initiering af behandling efterfulgt af en fordel med hensyn til langtidsoverlevelse med pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kemoterapi (se pkt. 5.1).

Brug af pembrolizumab til førstelinjehandling af patienter med HNSCC

Generelt forekommer bivirkninger hyppigere ved kombinationsbehandling med pembrolizumab end ved pembrolizumab som monoterapi eller kemoterapi alene, hvilket afspejler bidrag fra hver af de individuelle behandlinger (se pkt. 4.8).

Lægen bør overveje benefit/risk-forholdet for de tilgængelige behandlingsmuligheder (pembrolizumab som monoterapi eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi), før behandling initieres hos patienter med HNSCC, hvis tumorer udtrykker PD-L1 (se pkt. 5.1).

Brug af pembrolizumab til behandling af patienter med avanceret eller recidiverende endometrie-cancer med MSI-H eller dMMR

Der foreligger ikke en direkte sammenligning af pembrolizumab ved anvendelse i kombination med lenvatinib *versus* pembrolizumab monoterapi. Lægen bør overveje benefit/risk-forholdet for de tilgængelige behandlingsmuligheder (pembrolizumab som monoterapi eller pembrolizumab i kombination med lenvatinib), før behandling initieres hos patienter med avanceret eller recidiverende endometrie-cancer med MSI-H eller dMMR.

Brug af pembrolizumab til adjuverende behandling af melanom-patienter

En tendens til øget hyppighed af svære og alvorlige bivirkninger hos patienter ≥ 75 år blev observeret. Der er begrænsede data vedrørende sikkerhed fra patienter ≥ 75 år, som har fået adjuverende behandling for melanom.

Brug af pembrolizumab i kombination med axitinib til førstelinjehandling af RCC-patienter

Ved administration af pembrolizumab i kombination med axitinib er der hos patienter med avanceret RCC blevet rapporteret en højere forekomst end forventet af grad 3 og 4 forhøjelser af ALAT og ASAT (se pkt. 4.8). Leverenzymen skal monitoreres før initiering af behandlingen og med jævne mellemrum under behandlingen. Det kan overvejes at udføre hyppigere monitorering af leverenzymen i forhold til, når lægemidlerne anvendes som monoterapi. Retningslinjerne for medicinsk behandling for begge lægemidler skal følges (se pkt. 4.2 og produktresuméet for axitinib).

Brug af pembrolizumab til førstelinjehandling af CRC-patienter med MSI-H/dMMR

I KEYNOTE-177 var *hazard ratio* for OS-hændelser (samlet overlevelse) højere for pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi i løbet af de første 4 måneders behandling, efterfulgt af en fordel med hensyn til langtidsoverlevelse med pembrolizumab (se pkt. 5.1).

Brug af pembrolizumab til førstelinjehandling af BTC-patienter

Kolangitis og galdevejsinfektioner er ikke ualmindelige hos patienter med BTC. Hændelser på kolangitis blev rapporteret i KEYNOTE-966 i begge behandlingsgrupper (11,2% [n=59] af deltagerne i armen med pembrolizumab plus kemoterapi og 10,3% [n=55] af deltagerne i armen med placebo plus kemoterapi). Patienter med biliære stents og drænage (n=74) havde øget risiko for kolangitis og galdevejsinfektioner i KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] af deltagerne i armen med pembrolizumab plus kemoterapi *versus* 29,3% [n=12] af deltagerne i armen med placebo plus kemoterapi). Patienter med BTC (især patienter

med biliære stents) skal monitoreres tæt for udvikling af kolangitis eller galdevejsinfektioner før initiering af behandling og regelmæssigt derefter.

Patienter, der blev ekskluderet fra kliniske studier

Patienter med følgende tilstande blev ekskluderet fra kliniske studier: patienter med aktive metastaser i centralnervesystemet; patienter med ECOG-performance-status ≥ 2 (med undtagelse af urotelialt karcinom og RCC); patienter med hiv-infektion, hepatitis B- eller hepatitis C-infektion (med undtagelse af BTC); patienter med aktiv systemisk autoimmun sygdom; patienter med interstitiel lungesygdom; patienter med pneumonitis i anamnesen, der krævede behandling med systemiske kortikosteroider; patienter, der tidligere har haft svær overfølsomhed over for andre monoklonale antistoffer; patienter i immunsuppressiv behandling samt patienter, der tidligere har haft alvorlige immunmedierede bivirkninger ved behandling med ipilimumab, defineret som toksicitet af grad 4 eller af grad 3, hvor kortikosteroider (> 10 mg/dag af prednison eller ækvivalent hermed) i mere end 12 uger var nødvendig. Patienter med aktive infektioner blev ekskluderet fra kliniske studier, og det var en forudsætning, at infektionen blev behandlet, inden de kunne få pembrolizumab. Patienter, hvor aktive infektioner indtrådte under behandlingen med pembrolizumab, blev behandlet med passende medicinsk behandling. Patienter med klinisk signifikant nedsat nyrefunktion (kreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$) eller leverfunktion (bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$, ALAT, ASAT $> 2,5 \times \text{ULN}$ med fravær af levermetastaser) ved *baseline* blev ekskluderet fra kliniske studier. Derfor foreligger der kun begrænset information om patienter med svært nedsat nyrefunktion og moderat til svært nedsat leverfunktion.

Der foreligger begrænsede data om KEYTRUDAs sikkerhed og virkning hos patienter med okulært melanom (se pkt. 5.1).

Efter nøje overvejelse af den potentielt øgede risiko kan pembrolizumab anvendes til disse patienter med passende klinisk håndtering.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mg polysorbat 80 pr. ml injektionsvæske, opløsning. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Natrium

KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning, indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Patientkort

Alle læger, som påtænker at ordinere KEYTRUDA, skal sikre sig kendskab til indholdet i informationen til lægen og behandlingsvejledningen. Lægen skal drøfte risiciene ved KEYTRUDA-behandlingen med patienten. Patienten skal have udleveret patientkortet ved hver ordination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineres fra kredsløbet via nedbrydning (katabolisme) forventes ingen metaboliske lægemiddelinteraktioner.

Systemiske kortikosteroider og immunsuppressiva bør undgås før initiering af behandling med pembrolizumab på grund af deres potentielle interferens med pembrolizumabs farmakodynamiske aktivitet og virkning. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan dog anvendes til at behandle immunmedierede bivirkninger efter initiering af pembrolizumab (se pkt. 4.4). Kortikosteroider kan også anvendes som præmedicinering, når pembrolizumab anvendes i kombination med kemoterapi, som profylaktisk antiemetisk behandling og/eller til at mildne kemoterapi-relaterede bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med pembrolizumab og i mindst 4 måneder efter den sidste pembrolizumab-dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af pembrolizumab til gravide kvinder. Der har ikke været udført reproduktionsstudier med pembrolizumab hos dyr. I dyremodeller med drægtige mus er det blevet påvist, at blokering af PD-L1-signalet kan påvirke tolerancen for fostret og medføre et stigende antal fostertab (se pkt. 5.3). Med udgangspunkt i pembrolizumabs virkningsmekanisme viser disse resultater en potentiel risiko for, at administration af pembrolizumab under graviditet kan medføre fosterskader, herunder en øget forekomst af abort eller dødfødsel. Det er vist, at humant immunglobulin G4 (IgG4) kan passere placentabarrieren, og da pembrolizumab er et IgG4, kan pembrolizumab derfor potentielt overføres fra moderen til fosteret. Pembrolizumab bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med pembrolizumab.

Amning

Det er ukendt, om pembrolizumab udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes, da det er kendt, at antistoffer kan udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med pembrolizumab skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele ved pembrolizumab-behandlingen for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om pembrolizumabs mulige indvirkning på fertilitet. Toksicitetsstudier af 1 måned og 6 måneders varighed med gentagne doser viste ingen væsentlig indvirkning på forplantningsorganerne hos han- og hunaber (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pembrolizumab påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed og træthed er rapporteret hos nogle patienter efter administration af pembrolizumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Pembrolizumab er sædvanligvis associeret med immunmedierede bivirkninger. De fleste af disse, herunder alvorlige bivirkninger, gik over efter initiering af passende medicinsk behandling eller pausering af behandlingen af pembrolizumab (se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor). Hyppighederne, som er inkluderet nedenfor og i tabel 2, er baseret på alle rapporterede bivirkninger, uafhængigt af investigators vurdering af kausalitet.

Subkutan formulering

Sikkerhedsprofilen for KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning i kombination med platinbaseret dublet-kemoterapi (evalueret hos henholdsvis 126 og 251 patienter behandlet med de intravenøse og subkutane formuleringer) var sammenlignelig med den kendte sikkerhedsprofil for intravenøs pembrolizumab i kombination med kemoterapi, med en yderligere bivirkning i form af reaktion på injektionsstedet (2,4% i armen med subkutan pembrolizumab), som alle var af grad 1.

Pembrolizumab som monoterapi (se pkt. 4.2)

Sikkerheden af intravenøs pembrolizumab som monoterapi er blevet vurderet hos 7.631 patienter på tværs af tumortyper og ved 4 doser (2 mg/kg *bw* hver 3. uge, 200 mg hver 3. uge eller 10 mg/kg *bw* hver 2. eller 3. uge) i kliniske studier. I denne patientpopulation var den mediane observationstid 8,5 måneder (interval: 1 dag til 39 måneder), og de hyppigste bivirkninger med pembrolizumab var: træthed (31%), diarré (22%) og kvalme (20%). Størstedelen af de rapporterede bivirkninger ved monoterapi var af sværhedsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkninger var immunmedierede bivirkninger og alvorlige infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4). Forekomsten af immunmedierede bivirkninger var 37% for

alle grader og 9% for grad 3-5 i forbindelse med pembrolizumab-monoterapi som adjuverende behandling og 25% for alle grader og 6% for grad 3-5 i forbindelse med behandling for metastatisk sygdom. Ingen nye immunmedierede bivirkninger blev identificeret i forbindelse med den adjuverende behandling.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, strålebehandling (radiation therapy - RT) eller kemostrålebehandling (chemoradiotherapy - CRT) (se pkt. 4.2)

Se produktresuméet for de respektive komponenter til kombinationsbehandling, inden behandlingen initieres, når pembrolizumab administreres som en del af en kombinationsbehandling.

Sikkerheden af intravenøs pembrolizumab i kombination med kemoterapi, RT eller CRT er blevet vurderet på tværs af tumortyper hos 7.015 patienter, der fik 200 mg, 2 mg/kg *bw* eller 10 mg/kg *bw* pembrolizumab hver 3. uge eller 400 mg pembrolizumab hver 6. uge, i kliniske studier. I denne patientpopulation var de hyppigste bivirkninger: anæmi (51%), kvalme (50%), træthed (36%), diarré (35%), obstipation (32%), opkastning (27%) og nedsat appetit (26%). Forekomsten af bivirkninger af grad 3-5 hos patienter med NSCLC var 69% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 61% for kemoterapi alene, forekomsten hos patienter med HNSCC var 80% for kombinationsbehandling med pembrolizumab (kemoterapi eller RT med eller uden kemoterapi), og 79% for kemoterapi plus cetuximab eller RT med eller uden kemoterapi, forekomsten hos patienter med esophagus karcinom var 86% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 83% for kemoterapi alene, forekomsten hos patienter med TNBC var 80% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 77% for kemoterapi alene, forekomsten hos patienter med cervixcancer var 77% for kombinationsbehandling med pembrolizumab (kemoterapi med eller uden bevacizumab eller i kombination med CRT) og 71% for kemoterapi med eller uden bevacizumab eller CRT alene, forekomsten hos patienter med ventrikelkræft var 74% for kombinationsbehandling med pembrolizumab (kemoterapi med eller uden trastuzumab) og 68% for kemoterapi med eller uden trastuzumab, forekomsten hos patienter med galdevejskræft var 85% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 84% for kemoterapi alene, forekomsten hos patienter med EC var 59% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 46% for kemoterapi alene, forekomsten hos patienter med malignt pleuralt mesotheliom var 44% for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 30% for kemoterapi alene og forekomsten hos patienter med ovariecancer var 83% for kombinationsbehandling med pembrolizumab (kemoterapi med eller uden bevacizumab) og 71% for kemoterapi med eller uden bevacizumab.

Pembrolizumab i kombination med tyrosinkinasehæmmer (TKI) (se pkt. 4.2)

Se produktresuméet for axitinib eller lenvatinib, inden behandlingen initieres, når pembrolizumab administreres i kombination med axitinib eller lenvatinib. Se produktresuméet for Kisplyx for yderligere oplysninger vedrørende lenvatinibs sikkerhed ved avanceret RCC og se produktresuméet for Lenvima for oplysninger vedrørende avanceret EC. Se også pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om axitinibs sikkerhed ved forhøjede leverenzymmer.

Sikkerheden af intravenøs pembrolizumab i kombination med axitinib eller lenvatinib ved avanceret RCC og i kombination med lenvatinib ved avanceret EC er vurderet hos i alt 1.456 patienter med avanceret RCC eller avanceret EC, der fik 200 mg pembrolizumab hver 3. uge sammen med enten axitinib 5 mg to gange dagligt eller lenvatinib 20 mg en gang dagligt i kliniske studier, efter behov. Hos disse patientpopulationer var de hyppigste bivirkninger: diarré (58%), hypertension (54%), hypothyroidisme (46%), træthed (41%), nedsat appetit (40%), kvalme (40%), artralgi (30%), opkastning (28%), vægttab (28%), dysfoni (28%), abdominalsmerter (28%), proteinuri (27%), palmoplantar erytrodysestesisyndrom (hånd-fod-syndrom) (26%), udslæt (26%), stomatitis (25%), obstipation (25%), muskuloskeletale smerter (23%), hovedpine (23%) og hoste (21%). Forekomsten af bivirkninger af grad 3-5 hos patienter med RCC var 80% for pembrolizumab i kombination med enten axitinib eller lenvatinib og 71% for sunitinib alene. Forekomsten af bivirkninger af grad 3-5 hos patienter med EC var 89% for pembrolizumab i kombination med lenvatinib og 73% for kemoterapi alene.

Bivirkningstabel

De bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier med intravenøs pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi, RT eller CRT eller andre anti-tumor lægemidler eller rapporteret i forbindelse med brug af pembrolizumab efter markedsføring, er opført i tabel 2. Disse bivirkninger er anført ud fra systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er angivet som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjælden ($< 1/10.000$) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Bivirkninger, der er kendt for at forekomme ved behandling med pembrolizumab eller komponenter til kombinationsbehandling givet alene, kan forekomme under behandlingen med disse lægemidler i kombination, selvom disse bivirkninger ikke blev rapporteret i kliniske studier med kombinationsbehandling. Se produktresuméet for de respektive komponenter til kombinationsbehandling for yderligere oplysninger vedrørende sikkerhed, når pembrolizumab administreres i kombination.

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter, som blev behandlet med pembrolizumab[†]

MedDRA-systemorganklasse og hyppigheds-kategori	Monoterapi	I kombination med kemoterapi, strålebehandling eller kemostrålebehandling	I kombination med axitinib eller lenvatinib
Infektioner og parasitære sygdomme			
Meget almindelig			urinvejsinfektion
Almindelig	pneumoni	pneumoni	pneumoni
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig	anæmi	anæmi, neutropeni, trombocytopeni	anæmi
Almindelig	trombocytopeni, neutropeni, lymfopeni	febril neutropeni, leukopeni, lymfopeni	neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni
Ikke almindelig	leukopeni, immun trombocytopeni, eosinofili	hæmolytisk anæmi*, eosinofili	eosinofili
Sjælden	hæmolytisk anæmi*, hæmofagocytisk lymfohistiocytose, ren erythrocyt aplasi	immun trombocytopeni	
Immunsystemet			
Almindelig	Infusionsrelaterede reaktioner*	Infusionsrelaterede reaktioner*	Infusionsrelaterede reaktioner*
Ikke almindelig	sarkoidose*		
Sjælden		sarkoidose	
Ikke kendt	afstødning af transplanterede solide organer		
Det endokrine system			
Meget almindelig	hypothyroidisme*	hypothyroidisme*	hypothyroidisme
Almindelig	hyperthyroidisme	binyrebarkinsufficiens*, hyperthyroidisme*, thyroiditis*	binyrebarkinsufficiens*, hyperthyroidisme, thyroiditis*
Ikke almindelig	binyrebarkinsufficiens*, hypofysitis*, thyroiditis*	hypofysitis*	hypofysitis*
Sjælden	hypoparathyroidisme	hypoparathyroidisme	hypoparathyroidisme
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	nedsat appetit	hypokaliæmi, nedsat appetit	nedsat appetit

MedDRA-systemorganklasse og hyppigheds-kategori	Monoterapi	I kombination med kemoterapi, strålebehandling eller kemostrålebehandling	I kombination med axitinib eller lenvatinib
Almindelig	hyponatriæmi, hypokaliæmi, hypokalcæmi	hyponatriæmi, hypokalcæmi	hyponatriæmi, hypokaliæmi, hypokalcæmi
Ikke almindelig	type 1-diabetes mellitus*	type 1-diabetes mellitus*	type 1-diabetes mellitus*
Psykiske forstyrrelser			
Meget almindelig		insomni	
Almindelig	insomni		insomni
Nervesystemet			
Meget almindelig	hovedpine	perifer neuropati, hovedpine	hovedpine, dysgeusi
Almindelig	svimmelhed, perifer neuropati, letargi, dysgeusi	svimmelhed, dysgeusi	svimmelhed, perifer neuropati, letargi
Ikke almindelig	myastenisk syndrom*, epilepsi	encephalitis*, letargi	myastenisk syndrom*, encephalitis*
Sjælden	Guillain-Barrés syndrom*, encephalitis*, myelitis*, opticus neuritis, meningitis (aseptisk)*	myastenisk syndrom*, Guillain-Barrés syndrom*, myelitis, opticus neuritis, epilepsi, meningitis (aseptisk)	opticus neuritis
Øjne			
Almindelig	øjentørhed	øjentørhed	øjentørhed
Ikke almindelig	uveitis*	uveitis*	uveitis*
Sjælden	Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom		Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom
Hjerte			
Almindelig	hjerterytm [†] (inklusive atrieflimren)	hjerterytm [†] (inklusive atrieflimren)	hjerterytm [†] (inklusive atrieflimren)
Ikke almindelig	myokarditis*, perikarditis*, perikardieffusion	myokarditis*, perikarditis*, perikardieffusion	myokarditis*, perikardieffusion
Vaskulære sygdomme			
Meget almindelig			hypertension
Almindelig	hypertension	hypertension	
Ikke almindelig		vaskulitis*	vaskulitis*
Sjælden	vaskulitis*		
Luftveje, thorax og mediastinum			
Meget almindelig	dyspnø, hoste	dyspnø, hoste	dyspnø, hoste
Almindelig	pneumonitis*	pneumonitis*	pneumonitis*
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	diarré, abdominalsmerter*, kvalme, opkastning, obstipation	diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter*, obstipation	diarré, abdominalsmerter*, kvalme, opkastning, obstipation
Almindelig	colitis*, mundtørhed	colitis*, gastritis*, mundtørhed	colitis*, pankreatitis*, gastritis*, mundtørhed
Ikke almindelig	pankreatitis*, gastritis*, gastrointestinal ulceration*	pankreatitis*, gastrointestinal ulceration*	gastrointestinal ulceration*

MedDRA-systemorganklasse og hyppigheds-kategori	Monoterapi	I kombination med kemoterapi, strålebehandling eller kemostrålebehandling	I kombination med axitinib eller lenvatinib
Sjælden	eksokrin pancreasinsufficiens, perforation af tyndtarmen, cøliaki	eksokrin pancreasinsufficiens, perforation af tyndtarmen, cøliaki	perforation af tyndtarmen
Ikke kendt			eksokrin pancreasinsufficiens, cøliaki
Lever og galdeveje			
Almindelig	hepatitis*	hepatitis*	hepatitis*
Sjælden	skleroserende kolangitis	skleroserende kolangitis*	
Hud og subkutane væv			
Meget almindelig	pruritus*, udslæt*	alopeci, pruritus*, udslæt*	udslæt*, pruritus*
Almindelig	alvorlige hudreaktioner*, erytem, dermatitis, tør hud, vitiligo*, eksem, alopeci, akneiform dermatitis	alvorlige hudreaktioner*, dermatitis, erytem, tør hud, akneiform dermatitis, eksem	alvorlige hudreaktioner*, dermatitis, tør hud, erytem, akneiform dermatitis, alopeci
Ikke almindelig	psoriasis, likenoid keratose*, papel, ændret hårfarve	psoriasis, likenoid keratose*, vitiligo*, papel	eksem, likenoid keratose*, psoriasis, vitiligo*, papel, ændret hårfarve
Sjælden	Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum, toksisk epidermal nekrolyse	Stevens-Johnsons syndrom, erythema nodosum, ændret hårfarve	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Meget almindelig	muskuloskeletale smerter*, artralgi	artralgi, muskuloskeletale smerter*	artralgi, muskuloskeletale smerter*, myositis*, ekstremitetssmerter
Almindelig	myositis*, ekstremitetssmerter, arthritis*	myositis*, ekstremitetssmerter, arthritis*	arthritis*
Ikke almindelig	tenosynovitis*	tenosynovitis*	tenosynovitis*
Sjælden	Sjögrens syndrom	Sjögrens syndrom	Sjögrens syndrom
Nyrer og urinveje			
Almindelig		akut nyreskade	nefritis*
Ikke almindelig	nefritis*	nefritis*, ikke-infektøs cystitis	
Sjælden	ikke-infektøs cystitis		ikke-infektøs cystitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	træthed, asteni, ødem*, pyreksi	træthed, asteni, pyreksi, ødem*	træthed, asteni, ødem*, pyreksi
Almindelig	influenzalignende sygdom, kuldegysninger	influenzalignende sygdom, kuldegysninger, reaktioner på injektionsstedet§	influenzalignende sygdom, kuldegysninger
Undersøgelser			
Meget almindelig		forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase	forhøjet lipase, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet kreatinin i blodet

MedDRA-systemorganklasse og hyppigheds-kategori	Monoterapi	I kombination med kemoterapi, strålebehandling eller kemostrålebehandling	I kombination med axitinib eller lenvatinib
Almindelig	forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, hyperkalcæmi, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet	forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, hyperkalcæmi	forhøjet amylase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, hyperkalcæmi
Ikke almindelig	forhøjet amylase	forhøjet amylase	

[†]Bivirkningshyppighederne, som er angivet i tabel 2, kan muligvis ikke udelukkende henføres til pembrolizumab alene, men kan måske også indeholde bidrag fra den underliggende sygdom eller fra andre lægemidler, som anvendes i kombination.

[‡]Baseret på en standardforespørgsel inklusive bradyarytmier og takyarytmier.

[¶]Myokarditis, myositis, myasthenia gravis kan forekomme samtidigt (som myokarditis-myositis-myasthenia gravis overlap-syndrom).

[§]Rapporteret i et studie uden for det poolede datasæt (relateret til subkutan injektion). Hyppigheden er baseret på eksponering for KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning i MK-3475A-D77 og inkluderer reaktion på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, blødning på injektionsstedet, induration på injektionsstedet og smerter på injektionsstedet.

*Følgende termer repræsenterer en gruppe beslægtede bivirkninger, som snarere beskriver en medicinsk tilstand end en enkelt bivirkning:

- hæmolytisk anæmi (autoimmun hæmolytisk anæmi og Coombs negativ hæmolytisk anæmi)
- infusionsreaktion (lægemiddeloverfølsomhed, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, overfølsomhed, infusionsrelateret overfølsomhedsreaktion, cytokin-frigivelsessyndrom og serumsyge)
- sarkoidose (kutan sarkoidose og pulmonal sarkoidose)
- hypothyroidisme (myksødem, immunmedieret hypothyroidisme og autoimmun hypothyroidisme)
- binyrebarkinsufficiens (Addisons sygdom, akut binyrebarkinsufficiens, sekundær binyrebarkinsufficiens og primær binyrebarkinsufficiens)
- tyroiditis (autoimmun tyroiditis, stum tyroiditis, thyreoideasygdom, akut tyroiditis og immunmedieret tyroiditis)
- hyperthyroidisme (Graves' sygdom)
- hypofysitis (hypopituitarisme og lymfocytisk hypofysitis)
- type 1-diabetes mellitus (diabetisk ketoacidose)
- myastenisk syndrom (myasthenia gravis, inklusive eksacerbation)
- encephalitis (autoimmun encephalitis og non-infektøs encephalitis)
- Guillain-Barrés syndrom (axonalt neuropati og demyeliniserende polyneuropati)
- myelitis (inklusive transversel myelitis)
- aseptisk meningitis (meningitis og non-infektøs meningitis)
- uveitis (chorioretinitis, iritis og iridocyklitis)
- myokarditis (autoimmun myokarditis og immunmedieret myokarditis)
- perikarditis (autoimmun perikarditis, pleuoperikarditis og myoperikarditis)
- vaskulitis (vaskulitis i centralnervesystemet, aortitis og kæmpecellearteritis)
- pneumonitis (interstitiel lungesygdom, organiserende pneumoni, immunmedieret pneumonitis, immunmedieret lungesygdom og autoimmun lungesygdom)
- abdominalsmerter (abdominalgene, øvre abdominalsmerter og nedre abdominalsmerter)
- colitis (mikroskopisk colitis, enterocolitis, hæmoragisk enterocolitis, autoimmun colitis og immunmedieret enterocolitis)
- gastritis (erosiv gastritis, hæmoragisk gastritis og immunmedieret gastritis)
- pankreatitis (autoimmun pankreatitis, akut pankreatitis og immunmedieret pankreatitis)
- gastrointestinal ulceration (ulcus ventriculi og ulcus duodeni)
- hepatitis (autoimmun hepatitis, immunmedieret hepatitis, lægemiddelinduceret leverskade og akut hepatitis)
- skleroserende kolangitis (immunmedieret kolangitis)
- pruritus (urticaria, papuløs urticaria og genital pruritus)
- udslæt (erytematøst udslæt, follikulært udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, vesikuløst udslæt og genitalt udslæt)
- alvorlige hudreaktioner (eksfoliativt udslæt, pemphigus samt $\geq$ grad 3 af følgende: kutan vaskulitis, bulløs dermatit, eksfoliativ dermatitis, generaliseret eksfoliativ dermatitis, erythema multiforme, lichen planus, oral lichen planus, pemfigoid, pruritus, genital pruritus, udslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, pruritisk udslæt, pustuløst udslæt, hudnekrose og toksisk hududslæt)
- vitiligo (depigmentering af huden, hypopigmentering af huden og hypopigmentering af øjenlåget)
- likenoid keratose (lichen planus og lichen sclerosus)

- muskuloskeletale smerter (muskuloskeletale gener, rygsmerter, muskuloskeletal stivhed, muskuloskeletale brystmerter og torticollis)
- myositis (myalgi, myopati, nekrotiserende myositis, polymyalgia rheumatica og rabdomyolyse)
- arthritis (hævede led, polyarthritis, ledeffusion, autoimmun arthritis og immunmedieret arthritis)
- tenosynovitis (tendinitis, synovitis og senesmerter)
- nefritis (autoimmun nefritis, immunmedieret nefritis, tubulointerstitiel nefritis, nyresvigt, akut nyresvigt eller akut nyreskade med tegn på nefritis, nefrotisk syndrom, glomerulonefritis, membranøs glomerulonefritis og akut glomerulonefritis)
- ødem (perifert ødem, generaliseret ødem, overhydrering, væskeretention, øjenlågsødem, læbeødem, ansigtsødem, lokaliseret ødem og periorbitalt ødem)

Pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin (se pkt. 4.2)

Se produktresuméet for enfortumab vedotin, inden behandlingen initieres, når pembrolizumab administreres i kombination med enfortumab vedotin.

Sikkerheden af intravenøs pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin er blevet vurderet hos 564 patienter med ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom, der fik 200 mg pembrolizumab på dag 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie.

Samlet set forekom bivirkninger hyppigere ved pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin end ved pembrolizumab som monoterapi, hvilket afspejler bidrag fra enfortumab vedotin og den længere behandlingsvarighed ved kombinationsbehandling.

Bivirkningerne var generelt sammenlignelige med de bivirkninger, som blev observeret hos patienter, der fik pembrolizumab eller enfortumab vedotin som monoterapi. Forekomsten af makulopapuløst udslæt var 36% for alle grader (10% for grad 3-4), hvilket er højere end observeret ved pembrolizumab som monoterapi.

Generelt var bivirkningshyppighederne højere hos patienter i alderen ≥ 65 år sammenlignet med patienter i alderen < 65 år, især ved alvorlige bivirkninger (henholdsvis 56,3% og 35,3%) og bivirkninger af grad ≥ 3 (henholdsvis 80,3% og 64,2%), svarende til observationer med kemoterapi-komparatoren.

Pembrolizumabs sikkerhed i kombination med enfortumab vedotin er blevet vurderet hos 167 patienter med MIBC, der fik 200 mg pembrolizumab på dag 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie som neoadjuverende behandling og fortsat efter radikal cystektomi som adjuverende behandling. Samlet set forekom bivirkninger hyppigere ved pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin end ved pembrolizumab som monoterapi, hvilket afspejler bidrag fra enfortumab vedotin. Bivirkningerne var generelt sammenlignelige med de bivirkninger, som forekom hos patienter med ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom, der blev behandlet med pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dataene for følgende immunmedierede bivirkninger er baseret på patienter, som har fået intravenøs pembrolizumab i kliniske studier (4 doseringsregimer: 2 mg/kg *bw* hver 3. uge, 10 mg/kg *bw* hver 2. eller 3. uge eller 200 mg hver 3. uge) (se pkt. 5.1). Vejledning til håndtering af disse bivirkninger findes i pkt. 4.4.

Immunmedierede bivirkninger (se pkt. 4.4)

Immunmedieret pneumonitis

Pneumonitis forekom hos 324 (4,2%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) og 9 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af pneumonitis var 3,9 måneder (interval: 2 dage til 27,2 måneder). Medianvarigheden var 2,0 måneder (interval: 1 dag til 51,0+ måneder). Pneumonitis forekom hyppigere hos patienter, der tidligere havde fået torakal strålebehandling (8,1%) end hos patienter, der ikke tidligere havde fået torakal strålebehandling (3,9%). Pneumonitis medførte seponering af pembrolizumab hos 131 (1,7%) patienter. Pneumonitis gik over hos 196 patienter, 6 med sequelae.

Hos patienter med NSCLC forekom pneumonitis hos 230 (6,1%), inklusive tilfælde af grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) og 10 (0,3%) patienter. Hos patienter med lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC forekom pneumonitis hos 8,9% af patienterne, der tidligere havde fået

torakal strålebehandling. Hos patienter med cHL lå forekomsten af pneumonitis (alle grader) mellem 5,2% og 10,8% for cHL-patienter i henholdsvis KEYNOTE-087 (n=210) og KEYNOTE-204 (n=148).

Immunmedieret colitis

Colitis forekom hos 158 (2,1%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 49 (0,6%), 82 (1,1%) og 6 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af colitis var 4,3 måneder (interval: 2 dage til 24,3 måneder). Medianvarigheden var 1,1 måned (interval: 1 dag til 45,2 måneder). Colitis medførte seponering af pembrolizumab hos 48 (0,6%) patienter. Colitis gik over hos 132 patienter, 2 med sequelae. Hos patienter med CRC, som fik pembrolizumab som monoterapi (n=153), var forekomsten af colitis 6,5% (alle grader) med 2,0% af grad 3 og 1,3% af grad 4.

Immunmedieret hepatitis

Hepatitis forekom hos 80 (1,0%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 12 (0,2%), 55 (0,7%) og 8 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af hepatitis var 3,5 måneder (interval: 8 dage til 26,3 måneder). Medianvarigheden var 1,3 måneder (interval: 1 dag til 29,0+ måneder). Hepatitis medførte seponering af pembrolizumab hos 37 (0,5%) patienter. Hepatitis gik over hos 60 patienter.

Immunmedieret nefritis

Nefritis forekom hos 37 (0,5%) patienter, som fik pembrolizumab som monoterapi, inklusive tilfælde af grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 11 (0,1%), 19 (0,2%) og 2 (< 0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af nefritis var 4,2 måneder (interval: 12 dage til 21,4 måneder). Medianvarigheden var 3,3 måneder (interval: 6 dage til 28,2+ måneder). Nefritis medførte seponering af pembrolizumab hos 17 (0,2%) patienter. Nefritis gik over hos 25 patienter, 5 med sequelae. Hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC, som fik pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi (n=488), var forekomsten af nefritis 1,4% (alle grader) med 0,8% af grad 3 og 0,4% af grad 4.

Immunmedierede endokrinopatienter

Binyrebarkinsufficiens forekom hos 74 (1,0%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 34 (0,4%), 31 (0,4%) og 4 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af binyrebarkinsufficiens var 5,4 måneder (interval: 1 dag til 23,7 måneder). Medianvarigheden blev ikke nået (interval: 3 dage til 40,1+ måneder). Binyrebarkinsufficiens medførte seponering af pembrolizumab hos 13 (0,2%) patienter. Binyrebarkinsufficiens gik over hos 28 patienter, 11 med sequelae.

Hypofysitis forekom hos 52 (0,7%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3 eller 4 hos henholdsvis 23 (0,3%), 24 (0,3%) og 1 (< 0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af hypofysitis var 5,9 måneder (interval: 1 dag til 17,7 måneder). Medianvarigheden var 3,6 måneder (interval: 3 dage til 48,1+ måneder). Hypofysitis medførte seponering af pembrolizumab hos 14 (0,2%) patienter. Hypofysitis gik over hos 23 patienter, 8 med sequelae.

Hypertyroidisme forekom hos 394 (5,2%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2 eller 3 hos henholdsvis 108 (1,4%) og 9 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af hypertyroidisme var 1,4 måneder (interval: 1 dag til 23,2 måneder). Medianvarigheden var 1,6 måneder (interval: 4 dage til 43,1+ måneder). Hypertyroidisme medførte seponering af pembrolizumab hos 4 (0,1%) patienter. Hypertyroidisme gik over hos 326 (82,7%) patienter, 11 med sequelae. Hos patienter med melanom, NSCLC og RCC, som blev behandlet med pembrolizumab-monoterapi som adjuverende behandling (n=2 060), var forekomsten af hypertyroidisme 11,0%, hvoraf størstedelen var af grad 1 eller 2.

Hypothyroidisme forekom hos 939 (12,3%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2 eller 3 hos henholdsvis 687 (9,0%) og 8 (0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af hypothyroidisme var 3,4 måneder (interval: 1 dag til 25,9 måneder). Medianvarigheden blev ikke nået (interval: 2 dage til 63,0+ måneder). Hypothyroidisme medførte seponering af pembrolizumab hos 6 (0,1%) patienter. Hypothyroidisme gik over hos 216 (23,0%) patienter, 16 med sequelae. Hos patienter med cHL (n=389) var forekomsten af hypothyroidisme 17%, hvoraf alle var af grad 1 eller 2. Hos patienter med reciderende eller metastatisk HNSCC, som blev behandlet med pembrolizumab som monoterapi

(n=909), var forekomsten af hypothyroidisme 16,1% (alle grader) med 0,3% af grad 3. Hos patienter med recidiverende eller metastatisk HNSCC, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-FU (n=276), var forekomsten af hypothyroidisme 15,2%, hvoraf alle var af grad 1 eller 2. Hos patienter med resektabelt lokalt avanceret HNSCC, som blev behandlet med pembrolizumab som neoadjuverende behandling og i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin som adjuverende behandling (n=361), var forekomsten af hypothyroidisme 24,7%, hvoraf alle var af grad 1 eller 2. Hos patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med axitinib eller lenvatinib (n=1.456), var forekomsten af hypothyroidisme 46,2% (alle grader) og 0,8% med grad 3 eller 4. Hos patienter med melanom, NSCLC og RCC, som blev behandlet med pembrolizumab-monoterapi som adjuverende behandling (n=2.060), var forekomsten af hypothyroidisme 18,5%, hvoraf størstedelen var af grad 1 eller 2.

Immunmedierede hudreaktioner

Alvorlige immunmedierede hudreaktioner forekom hos 130 (1,7%) patienter, som fik pembrolizumab, inklusive tilfælde af grad 2, 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) og 1 (< 0,1%) patienter. Den mediane tid til indtræden af alvorlige hudreaktioner var 2,8 måneder (interval: 2 dage til 25,5 måneder). Medianvarigheden var 1,9 måneder (interval: 1 dag til 47,1+ måneder). Alvorlige hudreaktioner medførte seponering af pembrolizumab hos 18 (0,2%) patienter. Alvorlige hudreaktioner gik over hos 95 patienter, 2 med sequelae.

Der har været observeret sjældne tilfælde af SJS og TEN, herunder tilfælde med dødelig udgang (se pkt. 4.2 og 4.4).

Komplikationer ved allogen HSCT ved cHL

Ud af 14 patienter i KEYNOTE-013, som gik videre til allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab, rapporterede 6 patienter akut GVHD, og 1 patient rapporterede kronisk GVHD, hvoraf ingen døde. 2 patienter oplevede hepatisk VOD, hvoraf en døde. 1 patient oplevede *engraftment* syndrom efter transplantation.

Ud af 32 patienter i KEYNOTE-087, som gik videre til allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab, rapporterede 16 patienter akut GVHD, og 7 patienter rapporterede kronisk GVHD, hvoraf to døde. Ingen patienter oplevede hepatisk VOD. Ingen patienter oplevede *engraftment* syndrom efter transplantation.

Ud af 14 patienter i KEYNOTE-204, som gik videre til allogen HSCT efter behandling med pembrolizumab, rapporterede 8 patienter akut GVHD, og 3 patienter rapporterede kronisk GVHD, hvoraf ingen døde. Ingen patienter oplevede hepatisk VOD. 1 patient oplevede *engraftment* syndrom efter transplantation.

Forhøjede leverenzzymer, når pembrolizumab anvendes i kombination med axitinib ved RCC

I et klinisk studie af tidligere ubehandlede RCC-patienter, der fik pembrolizumab i kombination med axitinib, blev der observeret en højere end forventet forekomst af grad 3 og 4 forhøjelser af ALAT (20%) og ASAT (13%). Den mediane tid til indtræden af forhøjet ALAT var 2,3 måneder (interval: 7 dage til 19,8 måneder). Hos patienter med ALAT $\geq$ 3 gange ULN (grad 2-4, n=116) forbedredes ALAT til grad 0-1 hos 94%. 59% af patienterne med forhøjet ALAT fik systemiske kortikosteroider. 92 (84%) af de patienter, der bedredes, fik genoptaget behandlingen med enten pembrolizumab (3%) eller axitinib (31%) som monoterapi eller med begge (50%). 55% af disse patienter havde ingen recidiv af ALAT > 3 gange ULN, og bedring forekom hos alle patienter med recidiv af ALAT > 3 gange ULN. Der var ingen hepatiske hændelser af grad 5.

Unormale laboratorieværdier

Hos patienter, der blev behandlet med pembrolizumab som monoterapi, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til en grad 3 eller 4 unormal laboratorieværdi, følgende: 9,9% med nedsat lymfocytal; 7,3% med nedsat natrium; 5,7% med nedsat hæmoglobin; 4,6% med forhøjet glucose; 4,5% med nedsat fosfat; 3,1% med forhøjet ALAT; 2,9% med forhøjet ASAT; 2,6% med forhøjet alkalisk fosfatase; 2,2% med nedsat kalium; 2,1% med nedsat neutrofilal; 1,7% med forhøjet bilirubin; 1,7% med nedsat trombocytal; 1,7% med forhøjet kalium; 1,6% med forhøjet kalcium; 1,4% med nedsat albumin;

1,3% med nedsat kalcium; 1,2% med forhøjet kreatinin; 0,8% med nedsat leukocyttal; 0,8% med forhøjet magnesium; 0,6% med nedsat glucose; 0,2% med nedsat magnesium og 0,2% med forhøjet natrium.

Hos patienter, der blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, RT eller CRT, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til unormal laboratorieværdi af grad 3 eller 4, følgende: 36,4% med nedsat neutrofil; 31,7% med nedsat lymfocytal, 23,7% med nedsat leukocyttal; 20,2% med nedsat hæmoglobin; 11,4% med nedsat trombocytal; 9,5% med nedsat natrium; 7,8% med nedsat kalium; 7,2% med nedsat fosfat; 5,5% med forhøjet glucose; 5,3% med forhøjet ALAT; 4,7% med forhøjet ASAT; 3,4% med nedsat kalcium; 3,1% med forhøjet kreatinin; 3,0% med forhøjet bilirubin; 3,0% med forhøjet kalium; 2,4% med nedsat albumin; 2,3% med forhøjet alkalisk fosfatase; 1,6% med forhøjet kalcium; 0,9% med nedsat glucose; 0,4% med forhøjet natrium og 0,2% med forhøjet hæmoglobin.

Hos patienter, der blev behandlet med pembrolizumab i kombination med axitinib eller lenvatinib, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til en grad 3 eller 4 unormal laboratorieværdi, følgende: 23,0% med forhøjet lipase (ikke målt hos patienter, som blev behandlet med pembrolizumab og axitinib); 12,3% med nedsat lymfocytal; 11,4% med nedsat natrium; 11,2% med forhøjet amylase; 11,2% med forhøjede triglycerider; 10,4% med forhøjet ALAT; 8,9% med forhøjet ASAT; 7,8% med forhøjet glucose; 6,8% med nedsat fosfat; 6,1% med nedsat kalium; 5,1% med forhøjet kalium; 4,5% med forhøjet kolesterol; 4,4% med forhøjet kreatinin; 4,2% med nedsat hæmoglobin; 4,0% med nedsat neutrofil; 3,1% med forhøjet alkalisk fosfatase; 3,0% med nedsat trombocytal; 2,8% med forhøjet bilirubin; 2,2% med nedsat kalcium; 2,2% med forhøjet magnesium; 1,7% med nedsat leukocyttal; 1,5% med nedsat magnesium; 1,5% med forhøjet INR (protrombintid); 1,4% med nedsat glucose; 1,2% med nedsat albumin; 1,0% med forhøjet kalcium; 0,4% med forhøjet natrium og 0,1% med forhøjet hæmoglobin.

Immunogenicitet

I et klinisk studie med patienter, som blev behandlet med subkutan administration af KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning 790 mg hver 6. uge eller intravenøs administration af pembrolizumab 400 mg hver 6. uge med en median behandlingsvarighed med subkutan pembrolizumab på over 6 måneder (interval: 1 dag til 12,5 måneder), udviklede 1,4% (3/211) af patienterne behandlingsrelaterede antistoffer mod pembrolizumab og 0,5% (1/211) udviklede neutraliserende antistoffer. I armen med intravenøs pembrolizumab udviklede 0,9% (1/114) af patienterne behandlingsrelaterede antistoffer mod pembrolizumab og 0% (0/114) udviklede neutraliserende antistoffer. Der sås ingen tegn på ændret farmakokinetisk profil eller sikkerhedsprofil i forbindelse med anti-pembrolizumab binding eller dannelse af neutraliserende antistoffer mod pembrolizumab. Immunogenicitetsprofilen for subkutan pembrolizumab var sammenlignelig med den kendte immunogenicitetsprofil for intravenøs pembrolizumab.

Forekomsten af behandlingsrelaterede antistoffer mod rekombinant berahyaluronidase alfa var 1,5% (3/194) med lave titer-værdier rapporteret for alle 3 forsøgspersoner og ingen påviselig systemisk koncentration af rekombinant berahyaluronidase alfa. Den kliniske relevans af udviklingen af antistoffer mod rekombinant berahyaluronidase alfa efter behandling med subkutan pembrolizumab er ukendt.

Pædiatrisk population

Subkutan formulering

Sikkerheden af pembrolizumab injektionsvæske, opløsning til behandling af melanom og cHL hos unge i alderen 12 år og derover, som vejer mere end 40 kg, er ekstrapoleret fra studier af intravenøs pembrolizumab hos voksne. Derudover viste farmakokinetiske modellerings- og simuleringsanalyser lignende eksponeringer for pembrolizumab hos unge i alderen 12 år og derover, som vejer mere end 40 kg, sammenlignet med voksne, hvilket tyder på en sikkerhedsprofil, der er sammenlignelig med den hos voksne patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Intravenøs formulering

Pembrolizumabs sikkerhed som monoterapi blev vurderet hos 161 pædiatriske patienter i alderen 9 måneder til 17 år med avanceret melanom, lymfom eller PD-L1-positive avancerede, recidiverende eller refraktære solide tumorer ved en dosis på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge i fase I/II-studiet KEYNOTE-051.

cHL-populationen (n=22) inkluderede patienter i alderen 11 til 17 år. Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter var generelt sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne, der blev behandlet med pembrolizumab. De hyppigste bivirkninger (rapporteret hos mindst 20% af de pædiatriske patienter) var pyreksi (33%), opkastning (30%), hovedpine (26%), abdominalsmerter (22%), anæmi (21%), hoste (21%) og obstipation (20%). Størstedelen af de rapporterede bivirkninger ved monoterapi var af sværhedsgrad 1 eller 2. 76 (47,2%) patienter havde 1 eller flere bivirkninger af grad 3 til 5, hvoraf 5 (3,1%) patienter havde 1 eller flere bivirkninger med dødelig udgang. Hyppighederne er baseret på alle rapporterede bivirkninger, uden hensyn til investigators vurdering af kausalitet. På nuværende tidspunkt foreligger der ikke langtidssikkerhedsdata for pembrolizumab hos unge med stadie IIB-, IIC- og III-melanom, som har fået adjuverende behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen information vedrørende overdosering med pembrolizumab.

I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, PD-1/PDL-1 (*Programmed cell death protein 1/death ligand 1*)-hæmmere, ATC-kode: L01FF02

KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning indeholder det aktive stof pembrolizumab, som giver den terapeutiske effekt af dette lægemiddel, og rekombinant berahyaluronidase alfa (variant af humant hyaluronidase PH20), et enzym, der midlertidigt og lokalt nedbryder hyaluronan. Hyaluronan er et polysaccharid, der findes i den ekstracellulære matrix i det subkutane væv. Aktiviteten af rekombinant berahyaluronidase alfa resulterer i øget dispersion og absorption, hvilket gør det lettere at administrere lægemidler, der gives subkutant, samtidigt.

Virkningsmekanisme

KEYTRUDA er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til *programmed cell death-1* (PD-1)-receptoren og blokerer dets interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er en negativ regulator af T-celleaktivering, som er påvist at være involveret i kontrollen af T-cellemediert immunrespons. KEYTRUDA aktiverer T-cellemediert respons, herunder anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1-bindingen til PD-L1 og PD-L2, som er udtrykt i antigenpræsenterende celler, og som kan udtrykkes af tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Lenvatinibs anti-angiogene effekt (multi-TKI) i kombination med pembrolizumabs immunstimulerende effekt (anti-PD-1) resulterer i et tumor-mikromiljø med forhøjet T-celleaktivering, som bidrager til at overvinde primær og erhvervet resistens over for immunterapi og kan forbedre tumorrespons sammenlignet med hver af behandlingerne givet alene. I non-kliniske modeller med mus har PD-1 plus TKI-hæmmere udvist forbedret anti-tumoraktivitet sammenlignet med hver enkelt lægemiddel alene.

Klinisk virkning og sikkerhed

Intravenøse pembrolizumab-doser på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge, 10 mg/kg *bw* hver 3. uge og 10 mg/kg *bw* hver 2. uge blev vurderet i kliniske studier af melanom-patienter eller NSCLC-patienter, som tidligere har været behandlet. Baseret på modellering og simulering af forholdet mellem dosis og eksponering med hensyn til pembrolizumabs virkning og sikkerhed er der ingen klinisk signifikant forskel i virkning eller

sikkerhed blandt doserne på 200 mg hver 3. uge, 2 mg/kg *bw* hver 3. uge og 400 mg hver 6. uge for intravenøs pembrolizumab på tværs af de godkendte doseringsregimer. Eksponeringen fra subkutane pembrolizumab-doser på 790 mg hver 6. uge eller 395 mg hver 3. uge ligger inden for eksponeringsområdet for intravenøse pembrolizumab-doser.

Subkutan formulering

Studie MK-3475A-D77

Studie MK-3475A-D77 var et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie, der sammenlignede subkutan pembrolizumab med intravenøs pembrolizumab, begge i kombination med kemoterapi, hos patienter med metastatisk, planocellulær eller ikke-planocellulær NSCLC, som ikke tidligere havde fået systemisk behandling for metastatisk NSCLC, og hvor der ikke var EGFR-, ALK- eller ROS1-genomiske afvigelser i tumor. Studie MK-3475A-D77 blev designet til at evaluere non-inferioriteten af modelbaseret $AUC_{0-6\text{ uger}}$ af pembrolizumab i serie 1 og *steady state* (serie 3) C_{trough} for subkutan pembrolizumab sammenlignet med intravenøs pembrolizumab (primært endepunkt). Sekundære endepunkter omfattede objektiv responsrate (ORR) og progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på BICR (*blinded independent central review*)-vurdering i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* ([RECIST], version 1.1), samt samlet overlevelse (OS).

Patienter med autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling; en medicinsk tilstand, der krævede behandling med immunsuppressiva; eller patienter som havde fået mere end 30 Gy torakal strålebehandling inden for de foregående 26 uger, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra ECOG-performance-status (0 *versus* 1), histologi (planocellulær *versus* ikke-planocellulær), PD-L1 TPS ($< 50\%$ *versus* $\geq 50\%$), og geografisk område (Østasien *versus* Nordamerika/Vesteuropa/Australien/New Zealand *versus* resten af verden).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten at få pembrolizumab 790 mg subkutant hver 6. uge med platinbaseret dublet-kemoterapi eller pembrolizumab 400 mg intravenøst hver 6. uge med platinbaseret dublet-kemoterapi. De histologibaserede kemoterapiregimer er som følger:

- Ikke-planocellulær NSCLC: pemetrexed 500 mg/m² og platinbaseret kemoterapi (cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5 mg/ml/min) intravenøst hver 3. uge i 4 serier, efterfulgt af pemetrexed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uge.
- Planocellulær NSCLC: carboplatin AUC 6 mg/ml/min og en taxan (paclitaxel 200 mg/m² på dag 1 i hver 21-dages serie eller nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 i hver 21-dages serie) intravenøst hver 3. uge i 4 serier.

Behandling med subkutan pembrolizumab eller intravenøs pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST 1.1 efter investigators vurdering, uacceptabel toksicitet eller i højst 18 serier (ca. 24 måneder). Behandling med subkutan pembrolizumab eller intravenøs pembrolizumab kunne genoptages ved efterfølgende sygdomsprogression og administreres i op til yderligere 9 serier (ca. 1 år). Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 6. uge til og med uge 18, hver 9. uge til og med uge 45 og derefter hver 12. uge.

Blandt de 377 patienter i studie MK-3475A-D77 (251 patienter i armen med subkutan pembrolizumab og 126 patienter i armen med intravenøs pembrolizumab) var *baseline*-karakteristika: medianalder på 65 år (interval: 37 til 87); 53% var i alderen 65 år eller derover og 14% var 75 år eller derover; 71% var mænd; 63% var kaukasiere, 29% asiater, 3% sorte, 4% multiraciale; 31% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere; henholdsvis 35% og 65% havde ECOG-performance-status på 0 eller 1. 19% havde PD-L1 TPS $\geq 50\%$; 34% havde tumorer med planocellulær histologi og 66% havde tumorer med ikke-planocellulær histologi; 9% havde hjernemetastaser i anamnesen.

Den mediane tid det tog at administrere pembrolizumab 790 mg subkutant var 2 minutter (interval: 1 til 12 minutter).

Den mediane opfølgningstid var 8,6 måneder (interval: 0,2-16,4 måneder). I tabel 3 opsummeres effektresultater for ORR.

Tabel 3: Effekteresultater i studie MK-3475A-D77

Endepunkt	Subkutan pembrolizumab + platinbaseret dublet- kemoterapi n=251	Intravenøs pembrolizumab + platinbaseret dublet- kemoterapi n=126
Objektiv responsrate*		
ORR† % (95% CI)	45,4% (39,1; 51,8)	42,1% (33,3; 51,2)
Forskel i ORR‡ (95% CI)	3,5% (-7,0; 13,7)	

* Beskrivende analyse

† Baseret på patienter med bedst samlet respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

‡ s.c. minus i.v.-arm; baseret på den stratificerede Miettinen- og Nurminen-metode

Intravenøs formulering

Melanom

KEYNOTE-006: Kontrolleret studie med ipilimumab-naive melanom-patienter

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-006, et åbent, kontrolleret fase III-multicenterstudie af behandling af avanceret melanom hos patienter, der ikke tidligere havde været behandlet med ipilimumab. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få pembrolizumab 10 mg/kg *bw* hver 2. (n=279) eller 3. uge (n=277) eller ipilimumab 3 mg/kg *bw* hver 3. uge (n=278). Det var ikke et krav, at patienter med BRAF V600E-muteret melanom skulle have fået forudgående behandling med en BRAF-hæmmer.

Patienterne blev behandlet med pembrolizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Klinisk stabile patienter med initial evidens på sygdomsprogression fik lov til at forblive i behandling, indtil sygdomsprogression var blevet bekræftet. Der blev foretaget vurdering af tumorstatus i uge 12, herefter hver 6. uge til og med uge 48 og derefter hver 12. uge.

Ud af 834 patienter var 60% mænd, 44% var ≥ 65 år (medianalder 62 år [interval: 18-89]), og 98% var kauasiere. 65% af patienterne havde melanom i M1c-stadiet, 9% havde hjernemetastaser i anamnesen, 66% havde ikke tidligere fået behandling, og 34% havde forudgående fået ét behandlingsregime. 31% havde ECOG-performance-status på 1, 69% havde ECOG-performance-status på 0 og 32% havde forhøjet LDH. BRAF-mutation blev rapporteret hos 302 (36%) patienter. Blandt patienterne med BRAF-muteret tumor havde 139 (46%) tidligere været i behandling med en BRAF-hæmmer.

De primære resultatmål var PFS baseret på IRO-vurdering [*Integrated Radiology and Oncology Assessment*] i henhold til RECIST 1.1 og OS. De sekundære resultatmål var ORR og responsvarighed. I tabel 4 opsummeres de vigtigste effekteresultater hos ipilimumab-naive patienter efter den endelige analyse, som er blevet udført efter en opfølgningstid på mindst 21 måneder. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS, som er baseret på den endelige analyse, er vist i figur 1 og 2.

Tabel 4: Effekresultater i KEYNOTE-006

Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. uge n=279	Ipilimumab 3 mg/kg hver <i>bw</i> 3. uge n=278
OS			
Antal (%) patienter med hændelse	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
<i>Hazard ratio</i> * (HR) (95% konfidensinterval, CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-værdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	Ikke nået (24, NA)	Ikke nået (22, NA)	16 (14, 22)
PFS			
Antal (%) patienter med hændelse	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
HR* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-værdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Bedste objektive respons			
ORR % (95% CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Komplet respons	13%	12%	5%
Partielt respons	23%	25%	8%
Responsvarighed‡			
Median i måneder (interval)	Ikke nået (2,0; 22,8+)	Ikke nået (1,8; 22,8+)	Ikke nået (1,1+; 23,8+)
% igangværende i måned 18	68%§	71%§	70%§

* *Hazard ratio* (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

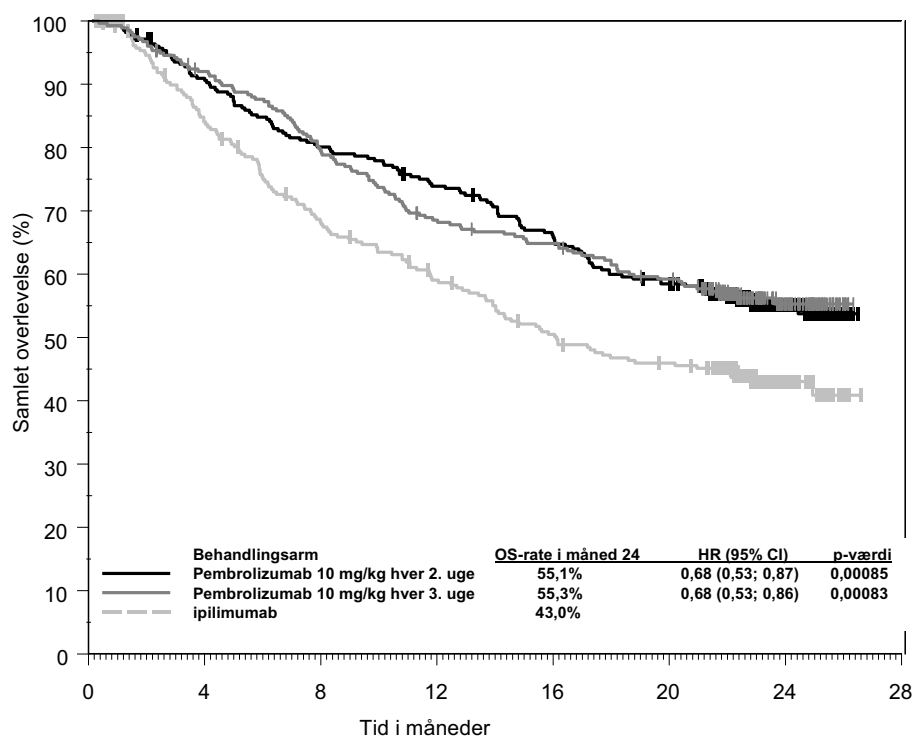
† Baseret på stratificeret log rank-test

‡ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

§ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

NA = Foreligger ikke

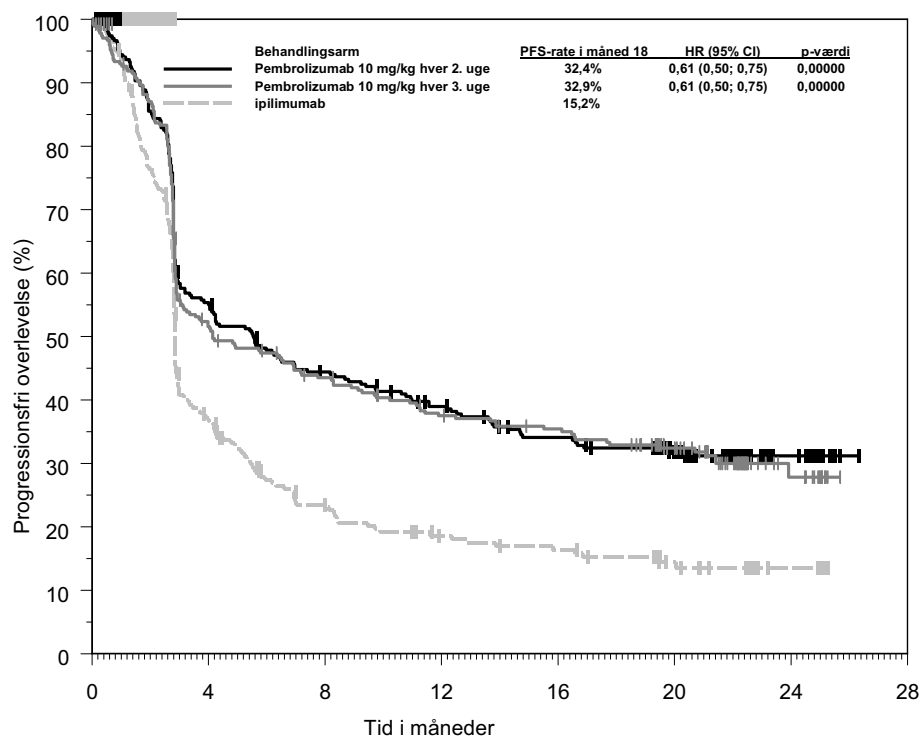
Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-006 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-006 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

KEYNOTE-002: Kontrolleret studie med ipilimumab-erfarne melanom-patienter

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-002, et dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie af behandling af avanceret melanom hos patienter, der tidligere har været behandlet med ipilimumab og med en BRAF- eller MEK-hæmmer, hvis der forekom en BRAF V600-mutation. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få pembrolizumab i en dosis på 2 (n=180) eller 10 mg/kg *bw* (n=181) hver 3. uge eller kemoterapi (n=179; inkluderede dacarbazin, temozolomid, carboplatin, paclitaxel eller carboplatin+paclitaxel). Studiet ekskluderede patienter med autoimmun sygdom og patienter, som fik immunsuppressiv behandling. Yderligere eksklusionskriterier var en anamnese med svære eller livstruende immunmedierede bivirkninger som følge af behandling med ipilimumab, defineret som en hvilken som helst grad 4-toksicitet eller en grad 3-toksicitet, som krævede behandling med kortikosteroider (> 10 mg prednison dagligt eller en dosis ækvivalent hermed) i mere end 12 uger; igangværende bivirkninger $\geq$ grad 2 fra tidligere behandling med ipilimumab; patienter, der tidligere har haft svær overfølsomhed over for andre monoklonale antistoffer; patienter med pneumonitis eller interstitiel lungesygdom i anamnesen; patienter med hiv-, hepatitis B- eller hepatitis C-infektion og ECOG-performance-status $\geq$ 2.

Patienterne blev behandlet med pembrolizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Klinisk stabile patienter med initial evidens på sygdomsprogression fik lov til at forblive i behandling, indtil sygdomsprogression var blevet bekræftet. Der blev foretaget vurdering af tumorstatus i uge 12, herefter hver 6. uge til og med uge 48 og derefter hver 12. uge. De patienter, som fik kemoterapi og oplevede uafhængigt verificeret sygdomsprogression efter den første planlagte sygdomsvurdering, kunne overkrydses til at få 2 mg/kg *bw* eller 10 mg/kg *bw* pembrolizumab hver 3. uge i et dobbeltblindet design.

Ud af 540 patienter var 61% mænd, 43% var $\geq$ 65 år (medianalderen var 62 år [interval: 15-89]), og 98% var kauasiere. 82% havde melanom i M1c-stadiet, 73% af patienterne havde forudgående fået mindst to, og 32% af patienterne havde fået tre eller flere systemiske behandlingsregimer for avanceret melanom. 45% havde en ECOG-performance-status på 1, 40% havde forhøjet LDH, og 23% havde en BRAF-muteret tumor.

De primære resultatmål var PFS, baseret på IRO-vurdering i henhold til RECIST version 1.1, og OS. De sekundære resultatmål var ORR og responsvarighed. I tabel 5 opsummeres de vigtigste effektresultater efter den endelige analyse hos patienter, der tidligere har været behandlet med ipilimumab, og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 3. Begge behandlingsarme med pembrolizumab havde bedre (superior) PFS i forhold til kemoterapi, og der var ingen forskel mellem pembrolizumab-doserne. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab og kemoterapi i den endelige OS-analyse, som ikke var korrigeret for den potentielt konfunderende effekt af overkrydsningen. 55% af de patienter, som var randomiseret til kemoterapi-armen, krydsede over og fik efterfølgende behandling med pembrolizumab.

Tabel 5: Effekresultater i KEYNOTE-002

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge n=181	Kemoterapi n=179
PFS			
Antal (%) patienter med hændelse	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
HR* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-værdi†	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Antal (%) patienter med hændelse	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
HR* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-værdi†	0,1173	0,0106‡	---
Median i måneder (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Bedste objektive respons			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Komplet respons	3%	7%	0%
Partielt respons	19%	20%	5%
Responsvarighed§			
Median i måneder (interval)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Ikke nået (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% igangværende i måned 12	73%¶	79%¶	0%¶

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

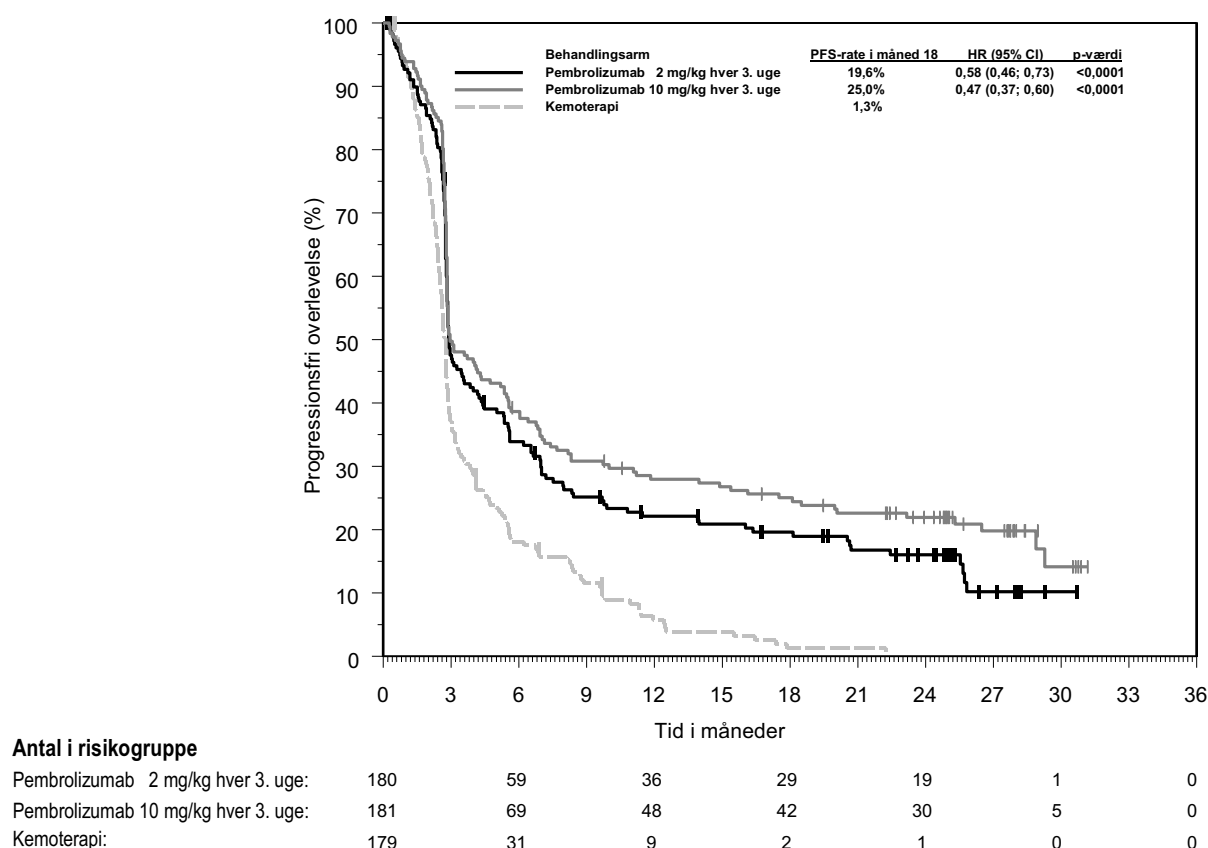
† Baseret på stratificeret log rank-test

‡ Ikke statistisk signifikant efter justering for multiplicitet

§ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons fra den endelige analyse

¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-002 (*intent to treat*-population)



KEYNOTE-001: Åbent studie med ipilimumab-naive og ipilimumab-erfarne melanom-patienter

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos patienter med avanceret melanom i et ikke-kontrolleret, åbent studie, KEYNOTE-001. Virkningen blev vurderet hos 276 patienter fra to definerede kohorter, en kohorte, som inkluderede patienter, der tidligere har været behandlet med ipilimumab (og med en BRAF- eller MEK-hæmmer, hvis der forekom en BRAF V600-mutation), og den anden kohorte, som inkluderede patienter, der ikke tidligere har været behandlet med ipilimumab. Patienterne blev randomiseret til at få enten pembrolizumab i en dosis på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge eller 10 mg/kg *bw* hver 3. uge. Patienterne blev behandlet med pembrolizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Klinisk stabile patienter med initial evidens på sygdomsprogression fik lov til at forblive i behandling, indtil sygdomsprogression var blevet bekræftet. Eksklusionskriterierne var de samme som i KEYNOTE-002.

Af de 89 patienter, som fik 2 mg/kg *bw* pembrolizumab, og som tidligere havde været behandlet med ipilimumab, var 53% mænd, 33% var ≥ 65 år, og medianalderen var 59 år (interval: 18-88). Alle på nær to patienter var kaukasiere. 84% havde melanom i M1c-stadiet, og 8% af patienterne havde hjernemetastaser i anamnesen. 70% af patienterne havde forudgående fået mindst to, og 35% af patienterne havde fået tre eller flere systemiske behandlingsregimer for avanceret melanom. BRAF-mutation blev rapporteret hos 13% af studiepopulationen. Alle patienter med BRAF-muteret tumor havde tidligere været i behandling med en BRAF-hæmmer.

Af de 51 patienter, som fik 2 mg/kg *bw* pembrolizumab, og som ikke tidligere havde været behandlet med ipilimumab, var 63% mænd, 35% var ≥ 65 år, og medianalderen var 60 år (interval: 35-80). Alle på nær en patient var kaukasiere. 63% havde melanom i M1c-stadiet, og 2% af patienterne havde hjernemetastaser i anamnesen. 45% havde ikke tidligere fået behandling for avanceret melanom. BRAF-mutation blev rapporteret hos 20 (39%) patienter. Blandt patienterne med BRAF-muteret tumor havde 10 (50%) tidligere været i behandling med en BRAF-hæmmer.

Det primære resultatmål var ORR, baseret på en vurdering ved IRO i henhold til RECIST 1.1. De sekundære resultatmål var sygdomskontrolrate (DCR, herunder komplet respons, partielt respons og stabil sygdom), responsvarighed, PFS og OS. Tumorrespons blev vurderet hver 12. uge. I tabel 6 opsummeres de vigtigste effektresultater hos patienter, der tidligere har været eller ikke tidligere har været behandlet med ipilimumab, som fik pembrolizumab ved en dosis på 2 mg/kg *bw* baseret på en opfølgningstid på mindst 30 måneder for alle patienter.

Tabel 6: Effekresultater i KEYNOTE-001

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge hos ipilimumab-erfarne patienter n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge hos ipilimumab-naive patienter n=51
Bedste objektive respons* bedømt ved IRO†		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Komplet respons	7%	12%
Partielt respons	19%	24%
Sygdomskontrolrate %‡	48%	49%
Responsvarighed§		
Median i måneder (interval)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% igangværende i måned 24¶	75%	71%
PFS		
Median i måneder (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS-rate i måned 12	34%	38%
OS		
Median i måneder (95% CI)	18,9 (11, foreligger ikke)	28,0 (14, foreligger ikke)
OS-rate i måned 24	44%	56%

* Inkluderer patienter uden målbar sygdom ved *baseline* ved uafhængig radiologisk gennemgang

† IRO = *Integrated Radiology and Oncology* vurdering i henhold til RECIST 1.1

‡ Baseret på stabil sygdom eller bedre som bedste respons

§ Baseret på patienter med bekræftet respons ved uafhængig gennemgang, startende fra den dato, hvor respons blev registreret første gang; n=23 for ipilimumab-erfarne patienter; n=18 for ipilimumab-naive patienter

¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Resultaterne for ipilimumab-erfarne patienter (n=84) og for ipilimumab-naive patienter (n=52), som fik 10 mg/kg *bw* pembrolizumab hver 3. uge, var sammenlignelige med resultaterne for patienter, som fik 2 mg/kg *bw* pembrolizumab hver 3. uge.

Analyser af subgrupper

BRAF-mutationstatus ved melanom

Der blev udført en subgruppeanalyse som en del af den endelige analyse i KEYNOTE-002 hos patienter, som havde BRAF vildtype (n=414; 77%) eller BRAF-mutation med forudgående BRAF-behandling (n=126; 23%) som opsummeret i tabel 7.

Tabel 7: Effektræsultater ud fra BRAF-mutationsstatus i KEYNOTE-002

Endepunkt	BRAF vildtype		BRAF-mutation med forudgående BRAF-behandling	
	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge (n=136)	Kemoterapi (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge (n=44)	Kemoterapi (n=42)
HR* for PFS (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
HR* for OS (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

Der blev udført en subgruppeanalyse som en del af den endelige analyse i KEYNOTE-006 hos patienter, som var enten BRAF vildtype (n=525; 63%), BRAF-mutation uden forudgående BRAF-behandling (n=163; 20%) eller BRAF-mutation med forudgående BRAF-behandling (n=139; 17%) som opsummeret i tabel 8.

Tabel 8: Effektræsultater ud fra BRAF-mutationsstatus i KEYNOTE-006

Endepunkt	BRAF vildtype		BRAF-mutation uden forudgående BRAF-behandling		BRAF-mutation med forudgående BRAF-behandling	
	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. eller 3. uge (puljet)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. eller 3. uge (puljet)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. eller 3. uge (puljet)	Ipilimumab (n=52)
HR* for PFS (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
HR* for OS (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

PD-L1-status ved melanom

Der blev udført en subgruppeanalyse som en del af den endelige analyse i KEYNOTE-002 hos patienter, der var PD-L1-positive (PD-L1-ekspression i $\geq 1\%$ af tumorcellerne og tumor-associerede immunceller i forhold til alle levedygtige tumorceller – MEL-score) *versus* PD-L1-negative. PD-L1-ekspression blev testet retrospektivt ved en immunhistokemisk (IHC-) analyse med 22C3 anti-PD-L1-antistof. Blandt de patienter, som var evaluerbare for PD-L1-ekspression (79%), var 69% (n=294) PD-L1-positive, og 31% (n=134) var PD-L1-negative. I tabel 9 opsummeres effektræsultaterne ud fra PD-L1-ekspression.

Tabel 9: Effektræsultater ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-002

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge	Kemoterapi	Pembrolizumab 2 mg/kg <i>bw</i> hver 3. uge	Kemoterapi
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
HR* for PFS (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
HR* for OS (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

Der blev udført en subgruppeanalyse som en del af den endelige analyse i KEYNOTE-006 hos patienter, der var PD-L1-positive (n=671; 80%) *versus* PD-L1-negative (n=150; 18%). Hos de patienter, som var evaluerbare for PD-L1-ekspression (98%), var 82% PD-L1-positive, og 18% var PD-L1-negative. I tabel 10 opsummeres effektresultaterne ud fra PD-L1-ekspression.

Tabel 10: Effektresultater ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-006

Endepunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. eller 3. uge (puljet)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. eller 3. uge (puljet)	Ipilimumab
	PD-L1-positiv		PD-L1-negativ	
HR* for PFS (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
HR* for OS (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med ipilimumab) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

Okulært melanom

Hos 20 forsøgspersoner med okulært melanom, som var inkluderet i KEYNOTE-001, blev der ikke rapporteret objektivt respons. Stabil sygdom blev rapporteret hos 6 patienter.

KEYNOTE-716: Placebokontrolleret studie med adjuverende behandling af patienter med resekeret stadie IIB- eller IIC-melanom

Pembrolizumabs virkning blev vurderet i KEYNOTE-716, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie hos patienter med resekeret stadie IIB- eller IIC-melanom. I alt 976 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (eller den pædiatriske [i alderen 12 til 17 år] dosis på 2 mg/kg intravenøst [op til maksimalt 200 mg] hver 3. uge) (n=487) eller placebo (n=489) i en periode på op til 1 år eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra T-stadie i henhold til *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 8. udgave. Patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, eller slimhindemelanom eller okulært melanom var uegnede til studiet. Patienter, som havde modtaget anden forudgående behandling for melanom end kirurgisk indgreb, var uegnede til studiet. Patienterne fik foretaget billeddiagnostisk undersøgelse hver 6 måned efter randomisering til og med det 4. år og herefter en gang i løbet af år 5 efter randomisering eller indtil recidiv, afhængigt af, hvad der kom først.

Hos de 976 patienter var *baseline*-karakteristika: medianalder på 61 år (interval: 16-87; 39% i alderen 65 år eller derover; 2 unge patienter [en patient pr. behandlingsarm]); 60% mænd og ECOG-performance-status 0 (93%) og 1 (7%). 64% havde stadie IIB, og 35% havde stadie IIC.

Det primære resultatmål var investigator-vurderet recidivfri overlevelse (*Recurrence-Free Survival* = RFS) i hele populationen, hvor RFS blev defineret som tiden mellem datoen for randomisering og datoen for første recidiv (lokale, regionale eller fjernmetastaser) eller død, afhængigt af, hvad der indtraf først. De sekundære resultatmål var fjernmetastasefri overlevelse (*Distant Metastasis-Free Survival* = DMFS) og OS i hele populationen. OS blev ikke analyseret på tidspunktet for denne analyse. Studiet viste indledningsvist en statistisk signifikant forbedring i RFS (HR 0,65; 95% CI 0,46; 0,92; p-værdi = 0,00658) for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med placebo ved den præspecificerede interimanalyse. Resultaterne, som blev rapporteret fra den præspecificerede endelige analyse for RFS med en median opfølgningstid på 20,5 måneder, er opsummeret i tabel 11. De opdaterede RFS-resultater med en median opfølgningstid på 38,5 måneder var sammenlignelige med den endelige analyse for RFS for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med placebo (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,79) (se figur 4). Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i DMFS (HR 0,64; 95% CI 0,47; 0,88; p-værdi = 0,00292) for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med placebo ved dets præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 26,9 måneder. Resultaterne, som blev rapporteret fra den præspecificerede endelige analyse for DMFS med en median opfølgningstid på 38,5 måneder, er opsummeret i tabel 11 og i figur 5.

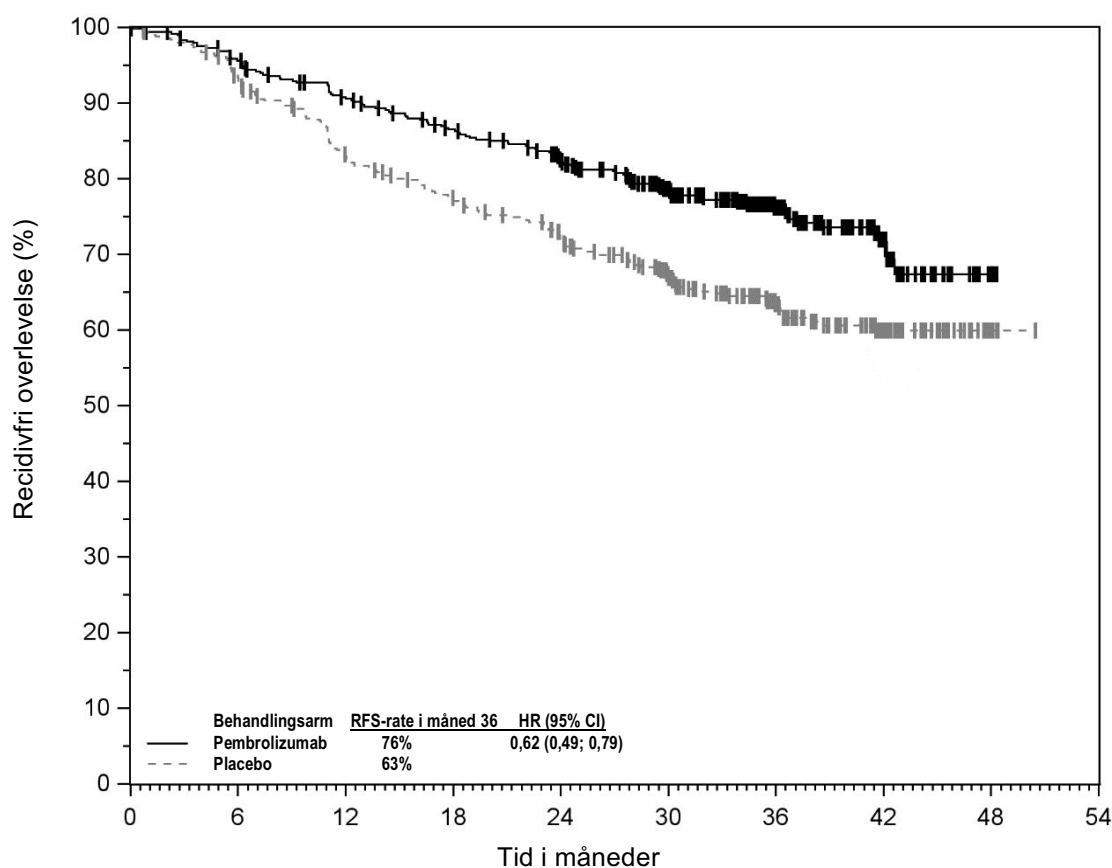
Tabel 11: Effekresultater i KEYNOTE-716

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=487	Placebo n=489
RFS		
Antal (%) patienter med hændelse	72 (15%)	115 (24%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
HR* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-værdi (stratificeret log rank) [†]	0,00046	
DMFS		
Antal (%) patienter med hændelse	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR* (95% CI)	0.59 (0.44; 0.79)	

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

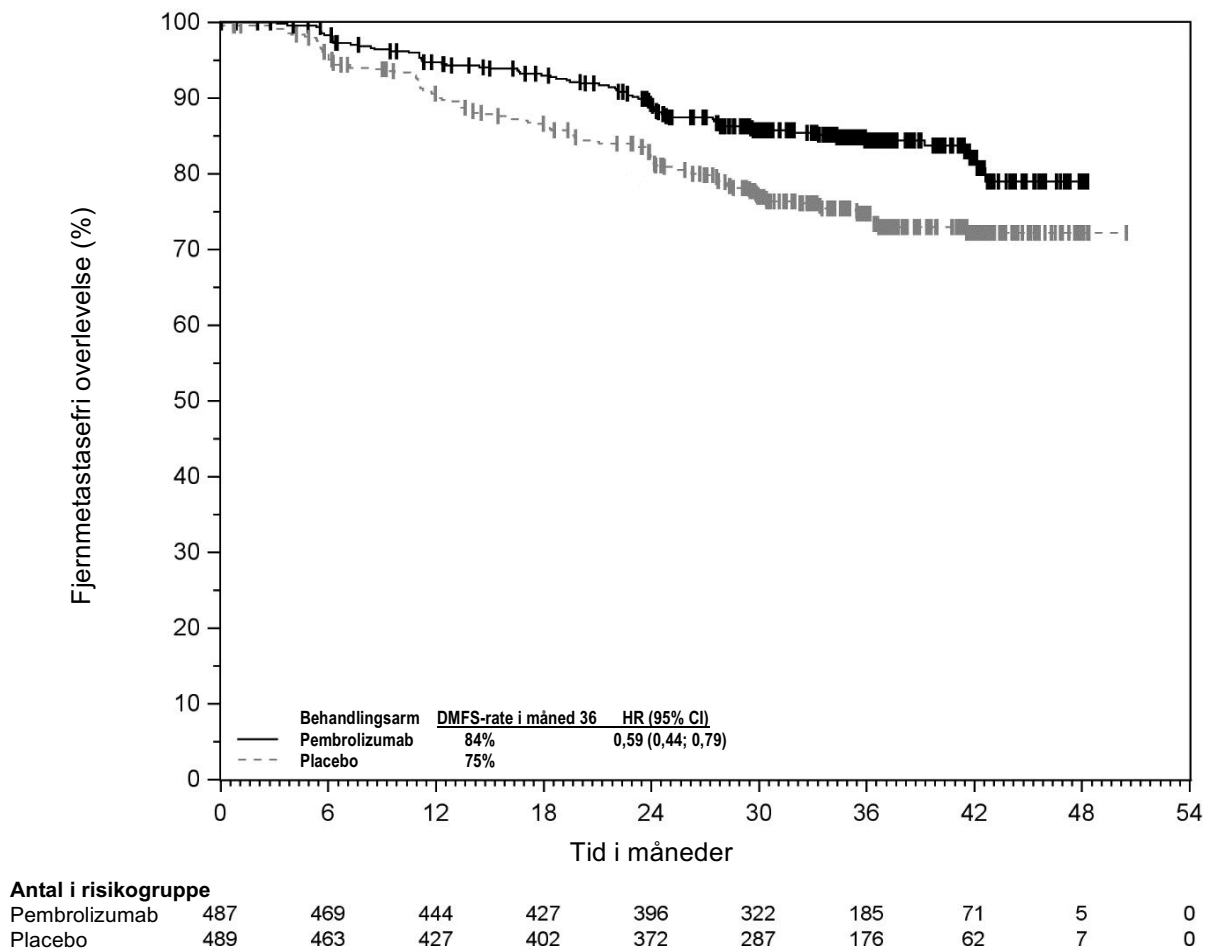
[†] Nominel p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra T-stadie i henhold til *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 8. udgave
NR = Ikke nået

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for recidivfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-716 (intent to treat-population)



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

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for fjernmetastasefri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-716 (intent to treat-population)



KEYNOTE-054: Placebokontrolleret studie med adjuverende behandling af patienter med komplet resekeret stadie III-melanom

Pembrolizumabs virkning blev vurderet i KEYNOTE-054, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie hos patienter med komplet resekeret stadie IIIA- (> 1 mm lymfeknudemetastaser), IIIB- eller IIIC-melanom. I alt 1.019 voksne patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=514) eller placebo (n=505) i en periode på op til 1 år indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra stadie (IIIA *versus* IIIB *versus* IIIC 1-3 positive lymfeknuder *versus* IIIC $\geq$ 4 positive lymfeknuder) i henhold til AJCC, 7. udgave, og geografisk område (Nordamerika, de europæiske lande, Australien og andre udvalgte lande). Patienterne skal have fået foretaget lymfeknude-dissektion, og hvis det er indiceret, strålebehandling inden for 13 uger før påbegyndelse af behandlingen. Patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, eller slimhindemelanom eller okulært melanom var uegnede til studiet. Patienter, som havde modtaget anden forudgående behandling for melanom end kirurgisk indgreb eller interferon for tykke primære melanomer uden tegn på lymfeknudeinvolvering, var uegnede til studiet. Patienterne fik foretaget billeddiagnostisk undersøgelse hver 12. uge efter den første dosis pembrolizumab i løbet af de første 2 år, herefter hver 6. måned fra år 3 til 5 og herefter årligt.

Hos de 1.019 patienter var *baseline*-karakteristika: medianalder 54 år (25% i alderen 65 år eller derover); 62% mænd og ECOG-performance-status 0 (94%) og 1 (6%). 16% havde stadie IIIA; 46% havde

stadie IIIB; 18% havde stadie IIIC (1-3 positive lymfeknuder), og 20% havde stadie IIIC (≥ 4 positive lymfeknuder); 50% var positive for BRAF V600-mutation og 44% var BRAF vildtype. PD-L1-ekspression blev testet retrospektivt ved en IHC-analyse med 22C3 anti-PD-L1-antistof; 84% af patienterne havde PD-L1-positivt melanom (PD-L1-ekspression hos $\geq 1\%$ af tumor- og tumorassocierede immunceller i forhold til alle levedygtige tumorceller). Der blev anvendt det samme scoringssystem ved metastatisk melanom (MEL-score).

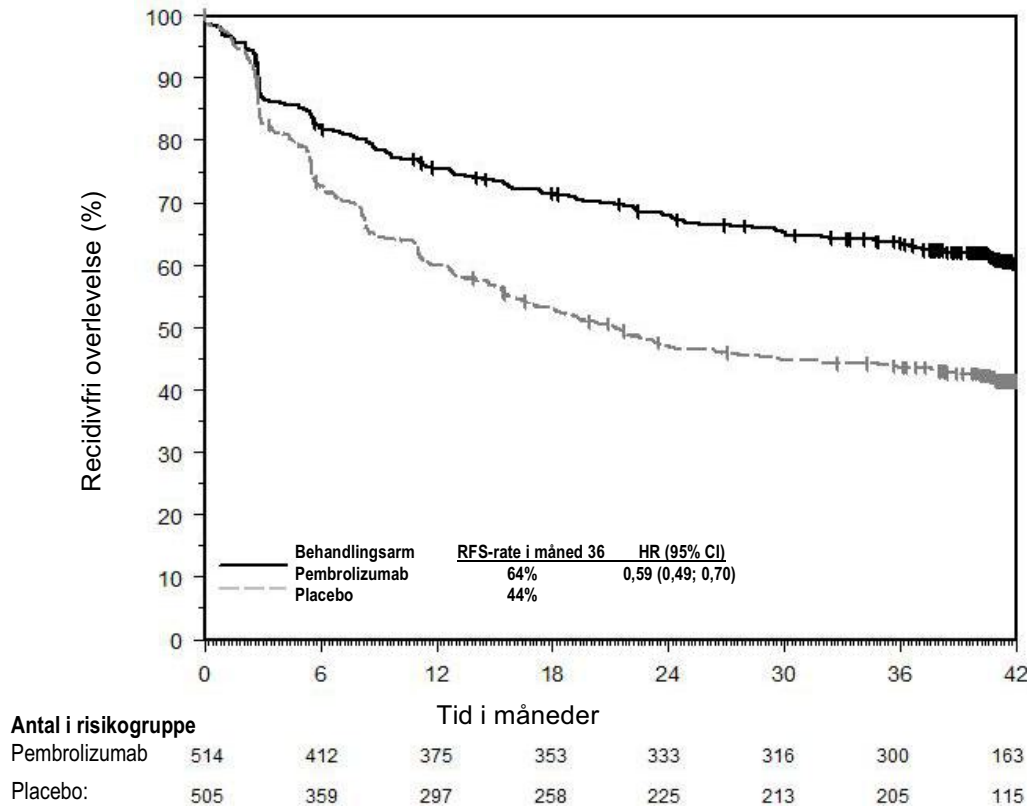
Det primære resultatmål var investigator-vurderet RFS i hele populationen og i populationen med PD-L1-positive tumorer, hvor RFS blev defineret som tiden mellem datoen for randomisering og datoen for første recidiv (lokale, regionale eller fjernmetastaser) eller død, afhængigt af, hvad der indtraf først. De sekundære resultatmål var DMFS og OS i hele populationen og i populationen med PD-L1-positive tumorer. OS blev ikke vurderet formelt på tidspunktet for disse analyser. Studiet viste indledningsvist en statistisk signifikant forbedring i RFS (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; p-værdi $< 0,0001$) for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med placebo ved dets præspecificerede interimanalyse. Opdaterede effektresultater med en median opfølgningstid på 45,5 måneder er opsummeret i tabel 12 og i figur 6 og 7.

Tabel 12: Effekresultater i KEYNOTE-054

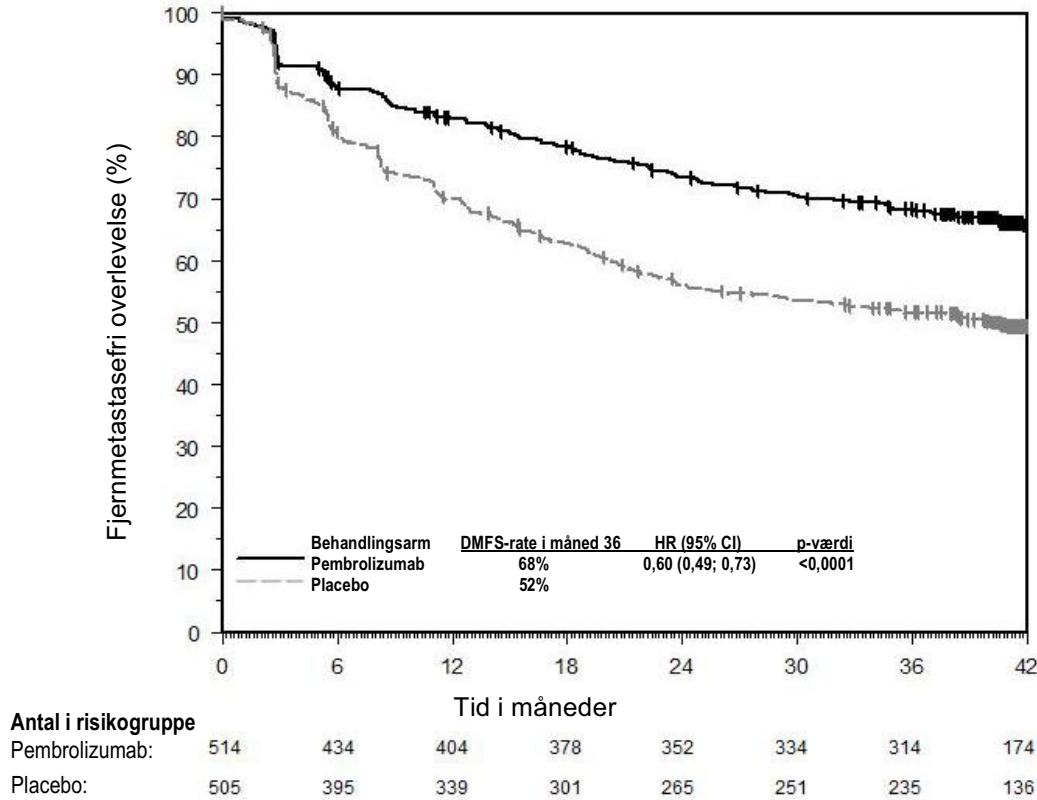
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=514	Placebo n=505
RFS		
Antal (%) patienter med hændelse	203 (40%)	288 (57%)
Median i måneder (95% CI)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
HR* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Antal (%) patienter med hændelse	173 (34%)	245 (49%)
Median i måneder (95% CI)	NR	40,0 (27,7; NR)
HR* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-værdi (stratificeret log rank)	< 0,0001	

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model
NR = Ikke nået

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for recidivfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-054 (intent to treat-population)



Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for fjernmetastasefri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-054 (intent to treat-population)



RFS- og DMFS-fordel blev påvist konsistent på tværs af subgrupper, inklusive PD-L1-tumorekspression, BRAF-mutationsstatus og sygdomsstadie (i henhold til AJCC, 7. udgave). Disse resultater var konsistente ved reklassificering i en post-hoc-analyse i henhold til det nuværende AJCC-system til stadieinddeling, 8. udgave.

Ikke-småcellet lungecancer

KEYNOTE-671: Kontrolleret studie med neoadjuverende og adjuverende behandling hos patienter med resektabel ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Pembrolizumabs virkning i kombination med platinbaseret kemoterapi givet som neoadjuverende behandling og efterfulgt af monoterapi som adjuverende behandling blev undersøgt i KEYNOTE-671, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie. De vigtigste inklusionskriterier var patienter med tidligere ubehandlet og resektabel NSCLC med høj risiko (stadie II, IIIA, eller IIIB (N2) i henhold til AJCC, 8. udgave) for recidiv, uanset PD-L1-tumorekspression. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Testning for genomiske afvigelser i tumor/onkogene drivere var ikke obligatorisk ved inklusion.

Følgende udvælgelseskriterier definerer patienter med høj risiko for recidiv, som er inkluderet i den terapeutiske indikation og afspejler patientpopulationen med stadie II – IIIB (N2) i henhold til AJCC-systemet til stadieinddeling, 8. udgave: Tumorstørrelse > 4 cm; eller tumorer af enhver størrelse, som enten er ledsaget af N1- eller N2-status; eller tumorer med indvækst i torakale strukturer (med direkte indvækst i parietale pleura, thoraxvæggen, diafragma, nervus phrenicus, mediastinale pleura, parietale pericardium, mediastinum, hjertet, de store kar, trachea, nervus laryngeus recurrens, esophagus, columna vertebralis, carina); eller tumorer, som involverer hoved/stammebronkus med tumorer > 4 cm; eller tumorer > 4 cm, som forårsager obstruktiv atelektase med spredning til hilumregionen; eller tumorer med en eller flere separate noduli i samme lungelap eller i en anden ipsilateral lungelap som den primære lungecancer.

Hvis indiceret, fik patienterne adjuverende strålebehandling forud for adjuverende pembrolizumab eller placebo. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling eller sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra stadie (II *versus* III), PD-L1-tumorekspression (TPS $\geq$ 50% eller < 50%), histologi (planocellulær *versus* ikke-planocellulær) og geografisk område (Østasien *versus* ikke-Østasien).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- Behandlingsarm A: neoadjuverende pembrolizumab 200 mg på dag 1 i kombination med cisplatin 75 mg/m² og enten pemetrexed 500 mg/m² på dag 1 eller gemcitabin 1.000 mg/m² på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie i op til 4 serier. Efter operation blev pembrolizumab 200 mg administreret hver 3. uge i op til 13 serier.
- Behandlingsarm B: neoadjuverende placebo på dag 1 i kombination med cisplatin 75 mg/m² og enten pemetrexed 500 mg/m² på dag 1 eller gemcitabin 1.000 mg/m² på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie i op til 4 serier. Efter operation blev placebo administreret hver 3. uge i op til 13 serier.

Al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion. Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte indtil afslutning af behandlingen (17 serier), sygdomsprogression, der udelukkede definitiv operation, sygdomsrecidiv i den adjuverende fase, sygdomsprogression for de patienter, som ikke fik foretaget en operation eller havde inkomplet resektion og indtrådte i den adjuverende fase, eller uacceptabel toksicitet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget ved *baseline*, i uge 7 og i uge 13 i den neoadjuverende fase, og inden for 4 uger før starten på den adjuverende fase. Efter starten på den adjuverende fase blev vurdering af tumorstatus foretaget hver 16. uge til og med slutningen af år 3, og efterfølgende hver 6. måned derefter.

De primære resultatmål var OS og investigator-vurderet hændelsesfri overlevelse (*event-free survival*, EFS). Sekundære resultatmål var patologisk komplet responsrate (pCR) og *major* patologisk responsrate (mPR) som vurderet ved blindet uafhængig patologisk gennemgang (BIPR).

I alt 797 patienter blev randomiseret i KEYNOTE-671: 397 patienter til armen med pembrolizumab og 400 til placeboarmen. *Baseline*-karakteristika var: medianalder på 64 år (interval: 26 til 83), 45% i alderen 65 år eller derover; 71% mænd; 61% kaukasiere, 31% asiater, og 2% sorte. Henholdsvis 63% og 37% havde ECOG-performance-status 0 eller 1; 30% havde stadie II-sygdom og 70% havde stadie III-sygdom; 33% havde TPS $\geq$ 50% og 67% havde TPS $<$ 50%; 43% havde tumorer af planocellulær histologi og 57% havde tumorer af ikke-planocellulær histologi; 31% var fra Østasien. 4% af patienterne havde EGFR-mutationer, og hos 66% var EGFR-mutationsstatus ukendt. 3% af patienterne havde ALK-translokationer, og hos 68% var ALK-translokationsstatus ukendt.

81% af patienterne i armen med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi havde definitiv operation sammenlignet med 76% af patienterne i armen med platinbaseret kemoterapi.

Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i OS, EFS, pCR og mPR for patienter, der var randomiseret til pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af pembrolizumab-monoterapi sammenlignet med patienter, der var randomiseret til placebo i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af placebo alene. Ved en præspecificeret interimanalyse (median opfølgningstid på 21,4 måneder (interval: 0,4 til 50,6 måneder)) var HR for EFS 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72; $p < 0,0001$) for patienter, der var randomiseret til pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af pembrolizumab-monoterapi, sammenlignet med patienter, der var randomiseret til placebo i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af placebo alene. På tidspunktet for analysen var OS-resultaterne umodne.

I tabel 13 opsummeres de vigtigste effektresultater ved en præspecificeret interimanalyse med en median opfølgningstid på 29,8 måneder (interval: 0,4 til 62,0 måneder). Kaplan-Meier-kurver for OS og EFS er vist i figur 8 og 9.

Tabel 13: Effektresultater i KEYNOTE-671

Endepunkt	Pembrolizumab med kemoterapi/ pembrolizumab n = 397	Placebo med kemoterapi/ placebo n = 400
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	110 (28%)	144 (36%)
Median i måneder* (95% CI)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
HR [†] (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-værdi [‡]	0,00517	
EFS		
Antal (%) patienter med hændelse	174 (44%)	248 (62%)
Median i måneder* (95% CI)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
HR [†] (95% CI)	0,59 (0,48; 0,72)	

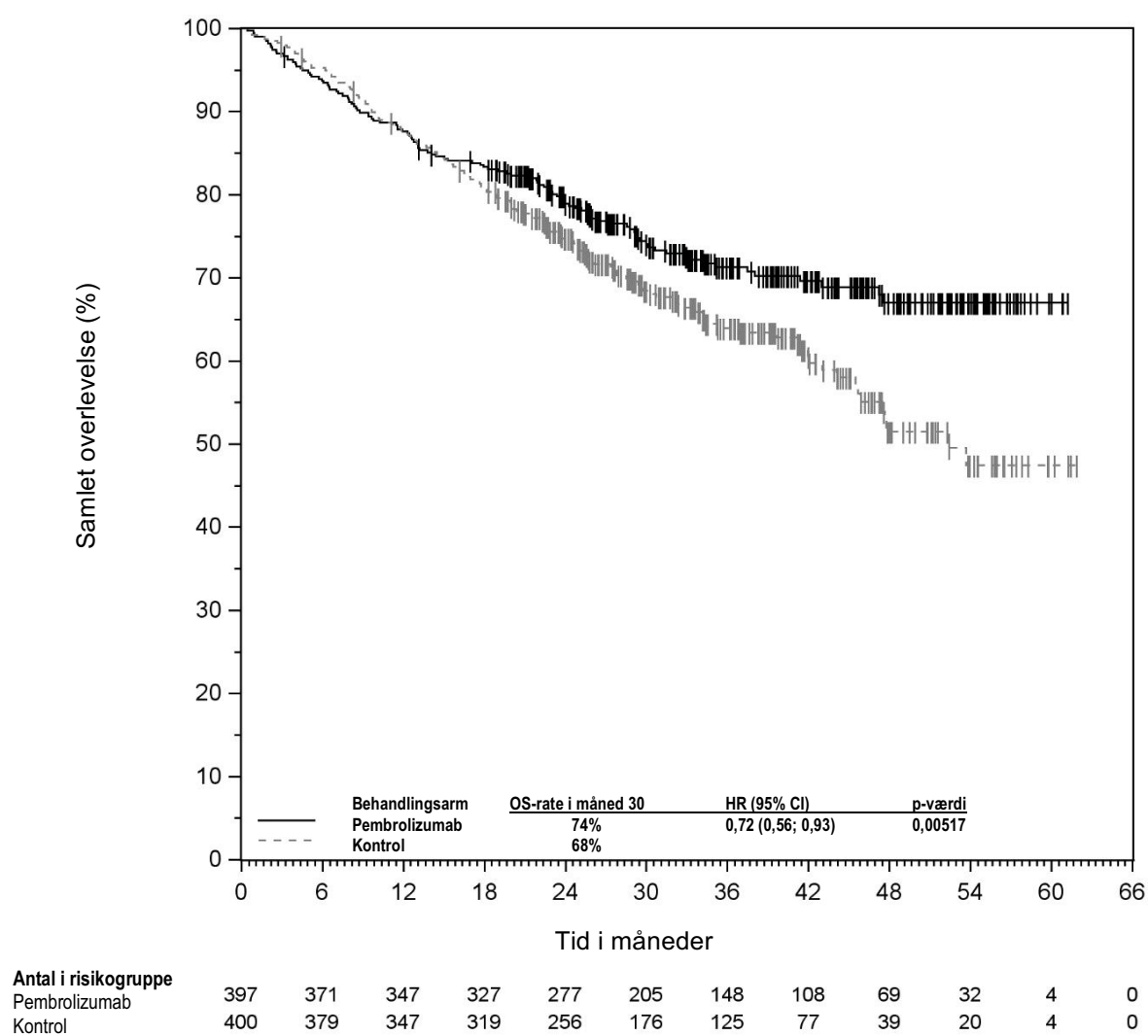
* Baseret på Kaplan-Meier-estimer

† Baseret på Cox regressionsmodel med behandling som kovariat stratificeret ud fra stadie, PD-L1-tumorekspression, histologi og geografisk område

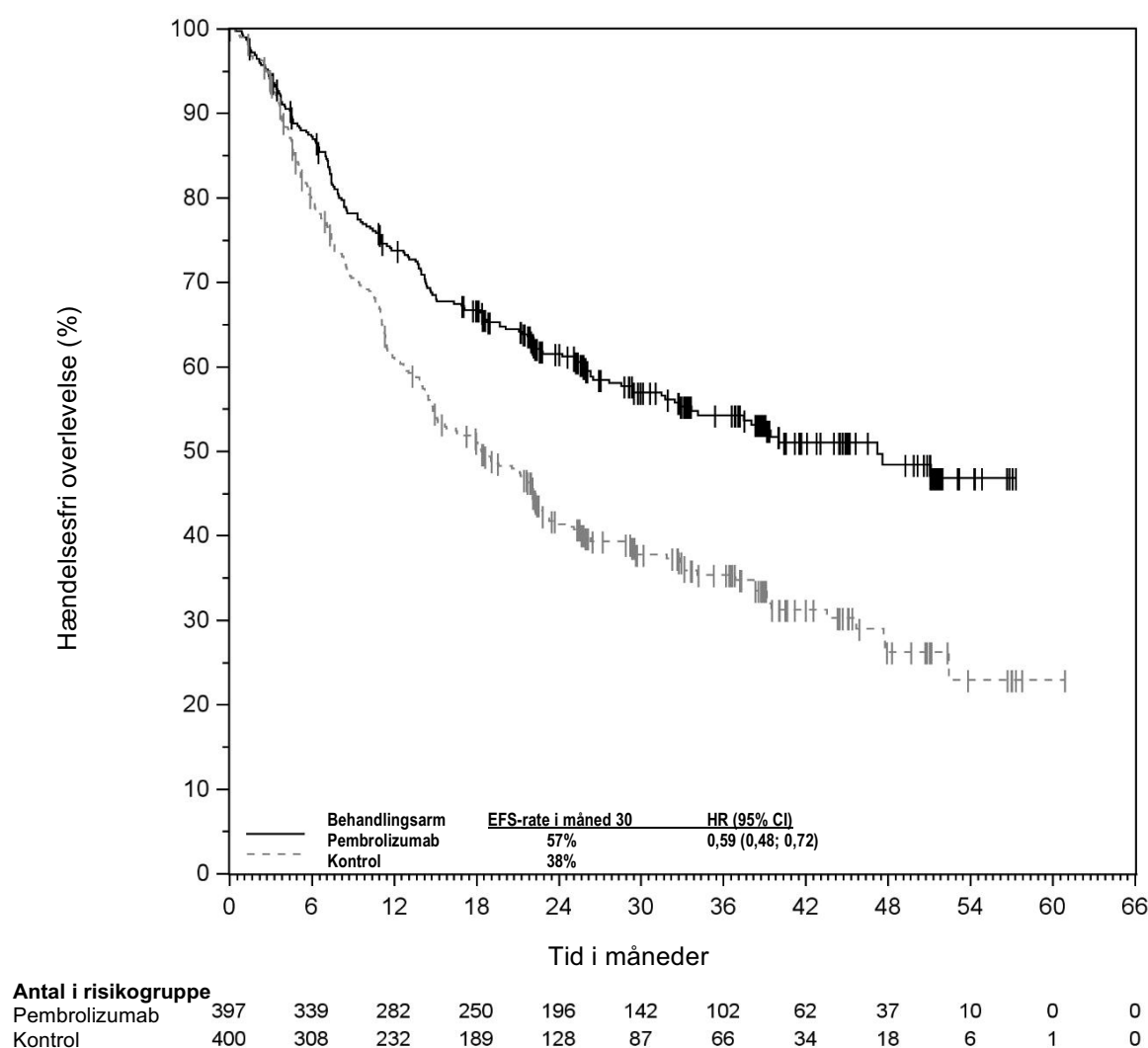
‡ Baseret på stratificeret log rank-test

NR = Ikke nået

Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-671 (*intent to treat*-population)



Figur 9: Kaplan-Meier-kurve for hændelsesfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-671 (intent to treat-population)



Der blev udført en post-hoc eksploratorisk subgruppeanalyse i KEYNOTE-671 hos patienter, som havde PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (pembrolizumab-armen [n=132; 33%] *versus* placebo-armen [n=134; 34%]); TPS = 1 – 49% (pembrolizumab-armen [n=127; 32%] *versus* placebo-armen [n=115; 29%]) og TPS < 1% (pembrolizumab-armen [n=138; 35%] *versus* placebo-armen [n=151; 38%]). HR for EFS var 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) hos patienter med TPS $\geq 50\%$; 0,52 (95% CI: 0,36; 0,73) hos patienter med TPS = 1 – 49% og 0,75 (95% CI: 0,56; 1,01) hos patienter med TPS < 1%. HR for OS var 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) hos patienter med TPS $\geq 50\%$; 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07) hos patienter med TPS = 1 – 49% og 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32) hos patienter med TPS < 1%.

KEYNOTE-091: Placebokontrolleret studie med adjuverende behandling af patienter med resektabel NSCLC

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-091, et randomiseret, trippelt-blindet, placebokontrolleret multicenterstudie med NSCLC-patienter med høj risiko (stadie IB [T2a ≥ 4 cm], II eller IIIA i henhold til AJCC, 7. udgave) for recidiv efter komplet resektion, uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus, ingen tidligere neoadjuverende strålebehandling og/eller neoadjuverende kemoterapi, og ingen tidligere eller planlagt adjuverende strålebehandling for den aktuelle maligne sygdom. Testning for genomiske afvigelser i tumor/onkogene drivere var ikke obligatorisk ved inklusion.

Følgende udvælgelseskriterier definerer patienter med høj risiko for recidiv, som er inkluderet i den terapeutiske indikation og afspejler patientpopulationen med stadie IB [T2a ≥ 4 cm], II eller IIIA i henhold til AJCC-systemet til stadieinddeling, 7. udgave: Tumorstørrelse ≥ 4 cm; eller tumorer af enhver

størrelse, som enten er ledsaget af N1- eller N2-status; eller tumorer med indvækst i torakale strukturer (med direkte indvækst i parietale pleura, thoraxvæggen, diafragma, nervus phrenicus, mediastinale pleura, parietale pericardium, mediastinum, hjertet, de store kar, trachea, nervus laryngeus recurrens, esophagus, columna vertebralis, carina); eller tumorer, som involverer hovedbronkus < 2 cm distalt for hovedcarina, men uden involvering af carina; eller tumorer, som er associeret med atelektase eller obstruktiv pneumonitis, som involverer hele lungen; eller tumorer med en eller flere separate noduli i samme lungelap eller i en anden ipsilateral lungelap som primær tumor. Studiet inkluderede ikke patienter med N2-status med tumorer, som også havde indvækst i mediastinum, hjertet, de store kar, trachea, nervus laryngeus recurrens, esophagus, columna vertebralis, carina eller tumorer med en eller flere separate noduli i en anden ipsilateral lungelap.

Patienterne kan eventuelt have fået adjuverende kemoterapi som anbefalet af deres læge. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling; sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva; eller som havde fået flere end 4 serier adjuverende kemoterapi, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra stadie (IB *versus* II *versus* IIIA), adjuverende kemoterapi (ingen adjuverende kemoterapi *versus* adjuverende kemoterapi), PD-L1-status (TPS < 1% [negativ] *versus* TPS 1-49% *versus* TPS ≥ 50%) og geografisk område (Vesteuropa *versus* Østeuropa *versus* Asien *versus* resten af verden). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab 200 mg (n=590) eller placebo (n=587) intravenøst hver 3. uge.

Behandling fortsatte indtil investigator-vurderet sygdomsrecidiv i henhold til RECIST 1.1, uacceptabel toksicitet eller i ca. 1 år (18 doser). Patienterne fik foretaget billeddiagnostisk undersøgelse hver 12. uge efter den første dosis pembrolizumab i løbet af det første år, herefter hver 6. måned i år 2 til 3 og herefter årligt op til slutningen af år 5. Efter år 5 foretages den billeddiagnostiske undersøgelse i henhold til lokal standardbehandling.

Ud af de 1.177 randomiserede patienter fik 1.010 (86%) adjuverende platinbaseret kemoterapi efter komplet resektion. Blandt disse 1.010 patienter i KEYNOTE-091 var *baseline*-karakteristika: medianalder på 64 år (interval: 35 til 84), 49% i alderen 65 år eller derover; 68% mænd; og 77% kaukasiere, 18% asiater, 86% nuværende eller tidligere rygere. Henholdsvis 61% og 39% havde ECOG-performance-status 0 eller 1. 12% havde stadie IB- (T2a ≥ 4 cm), 57% havde stadie II- og 31% havde stadie IIIA-sygdom. 39% havde PD-L1-tumorekspression TPS < 1% [negativ], 33% havde TPS 1-49%, 28% havde TPS ≥ 50%. 7% med kendte EGFR-mutationer, 38% uden EGFR-mutationer og 56% med ukendt EGFR-mutationsstatus. 52% var fra Vesteuropa, 20% fra Østeuropa, 17% fra Asien og 11% fra resten af verden.

De primære resultatomål var investigator-vurderet sygdomsfri overlevelse (DFS) i den samlede population og i populationen med PD-L1-tumorekspression TPS ≥ 50%, hvor DFS blev vurderet som tiden mellem datoen for randomisering og datoen for første recidiv (lokal/regional recidiv, fjernmetastaser), en anden malign sygdom eller død, afhængigt af, hvad der indtræffer først. De sekundære resultatomål var investigator-vurderet DFS i populationen med PD-L1-tumorekspression TPS ≥ 1%, og OS i den samlede population og i populationerne med PD-L1-tumorekspression TPS ≥ 50% og TPS ≥ 1%.

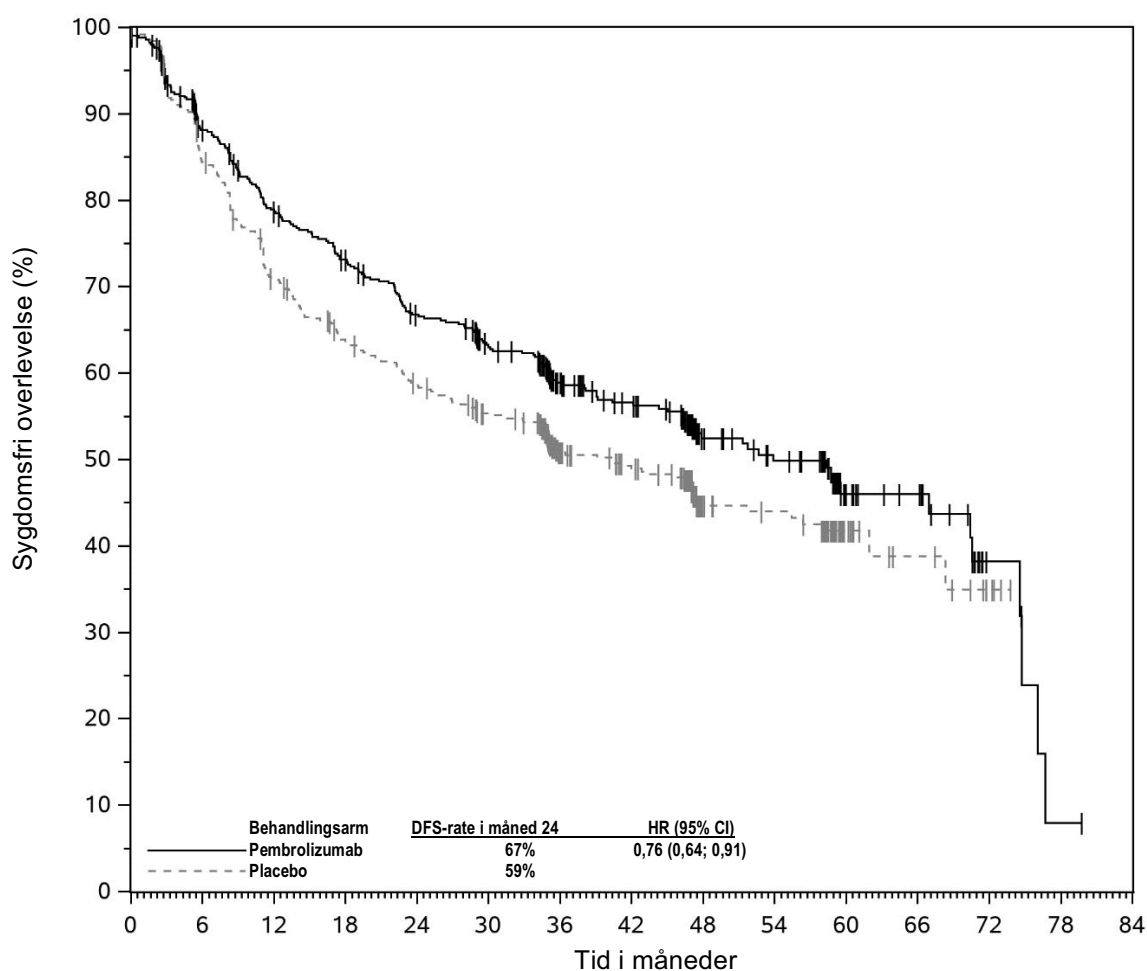
Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i DFS i den samlede population (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) ved en præspecificeret interimanalyse med en median opfølgningstid på 32,4 måneder (interval: 0,6 til 68 måneder) for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med patienter randomiseret til placeboarmen. I tabel 14 og figur 10 opsummeres effektresultater hos patienter, som fik adjuverende kemoterapi ved den endelige analyse for DFS udført med en median opfølgningstid på 46,7 måneder (interval: 0,6 til 84,2). På tidspunktet for denne analyse var OS-resultaterne umodne med kun 58% af de præspecificerede OS-hændelser i den samlede population. En eksploratorisk analyse af OS tydede på en tendens til fordel for pembrolizumab sammenlignet med placebo med en HR på 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) hos patienter, som fik adjuverende kemoterapi.

Tabel 14: Effektræsultater i KEYNOTE-091 for patienter som fik adjuverende kemoterapi

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=506	Placebo n=504
DFS		
Antal (%) patienter med hændelse	225 (44%)	262 (52%)
HR* (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Median i måneder (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Baseret på en multivariat Cox regressionsmodel

Figur 10: Kaplan-Meier-kurve for sygdomsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-091 (for patienter som fik adjuverende kemoterapi)



Antal i risikogruppe	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Pembrolizumab	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Placebo	504	422	351	309	284	258	169	151	67	61	19	11	4	0	0

KEYNOTE-024: Kontrolleret studie med behandlingsnaive NSCLC-patienter

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-024, et åbent, kontrolleret multicenterstudie hos tidligere ubehandlede patienter med metastatisk NSCLC. Patienterne havde PD-L1-ekspression med TPS $\geq 50\%$. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til pembrolizumab i en dosis på 200 mg hver 3. uge (n=154) eller investigators valg af platinbaseret kemoterapi (inklusive pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabin+cisplatin, gemcitabin+carboplatin eller paclitaxel+carboplatin; n=151. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC kunne få vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed.). Patienterne blev behandlet med pembrolizumab indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression.

Behandlingen kunne fortsætte efter sygdomsprogression, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator mente, at patienten havde en klinisk fordel. Patienter uden sygdomsprogression kunne behandles i op til 24 måneder. Patienter med EGFR- eller ALK-mutationer i tumor, autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for de seneste 2 år, sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, og patienter, som havde fået mere end 30 Gy torakal strålebehandling inden for de forudgående 26 uger, blev ekskluderet fra studiet. Tumorstatus blev vurderet hver 9. uge. Patienter i behandling med kemoterapi, som oplevede uafhængigt verificeret sygdomsprogression, kunne krydse over til pembrolizumab.

Hos de 305 patienter i KEYNOTE-024 var *baseline*-karakteristika: medianalder 65 år (54% $\geq$ 65 år), 61% mænd, 82% kauasiere, 15% asiater og ECOG-performance-status 0 og 1 hos henholdsvis 35% og 65%. Sygdomskarakteristika var planocellulær (18%) og ikke-planocellulær (82%), M1-stadie (99%) og hjernemetastaser (9%).

Det primære resultatmål var PFS baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Sekundære resultatmål var OS og ORR (baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). I tabel 15 opsummeres de vigtigste effektresultater for hele *intent to treat* (ITT)-populationen. PFS- og ORR-resultater er rapporteret fra en interimanalyse med en median opfølgningstid på 11 måneder. OS-resultater er rapporteret fra den endelige analyse med en median opfølgningstid på 25 måneder.

Tabel 15: Effektresultater i KEYNOTE-024

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=154	Kemoterapi n=151
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	73 (47%)	116 (77%)
HR* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-værdi†	< 0,001	
Median i måneder (95% CI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	73 (47%)	96 (64%)
HR* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-værdi†	0,002	
Median i måneder (95% CI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektiv responsrate		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Komplet respons	4%	1%
Partielt respons	41%	27%
Responsvarighed‡		
Median i måneder (interval)	Ikke nået (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% med varighed $\geq$ 6 måneder	88%§	59%¶

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

† Baseret på stratificeret log rank-test

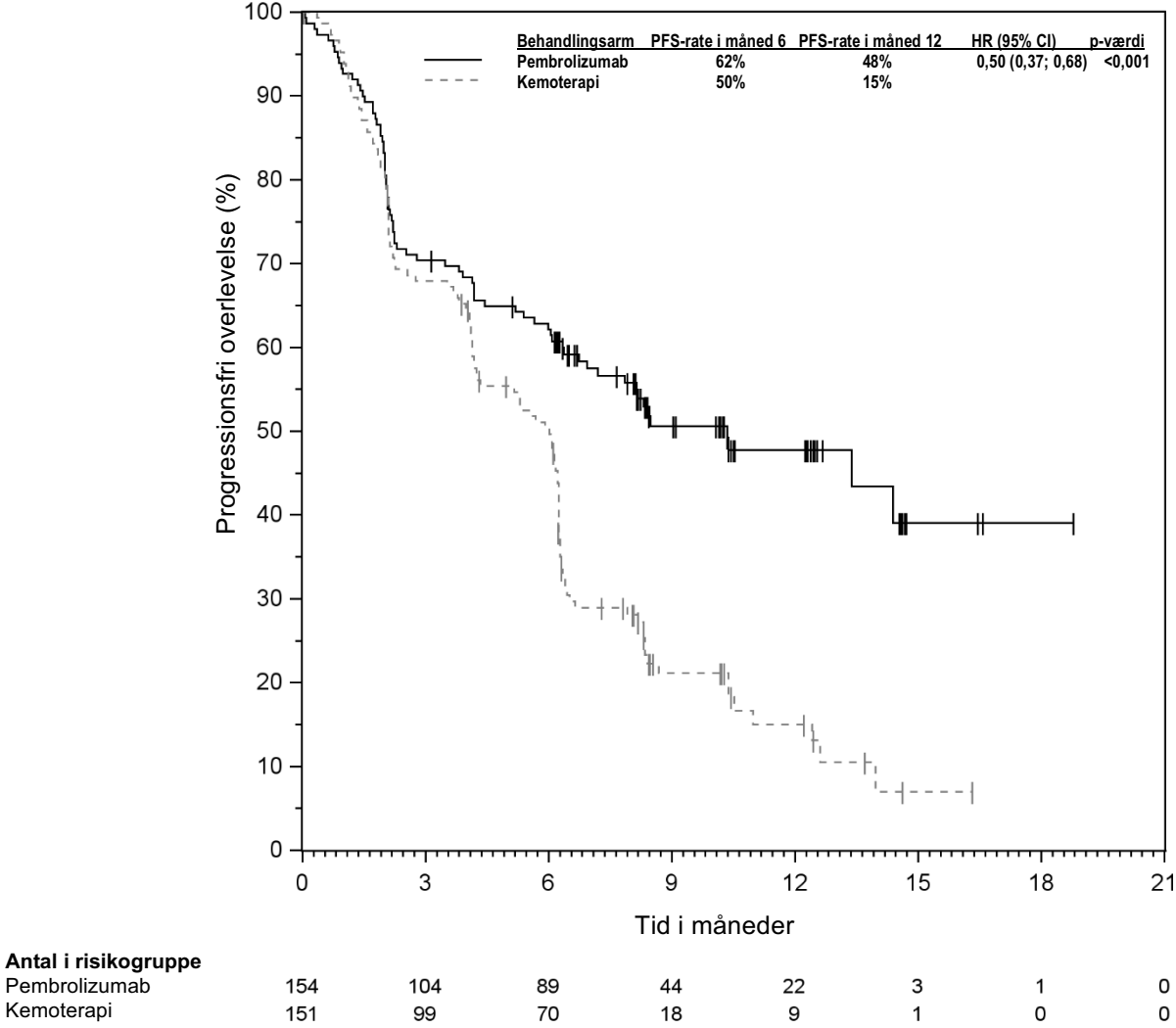
‡ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

§ Baseret på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 43 patienter med respons på 6 måneder eller længere

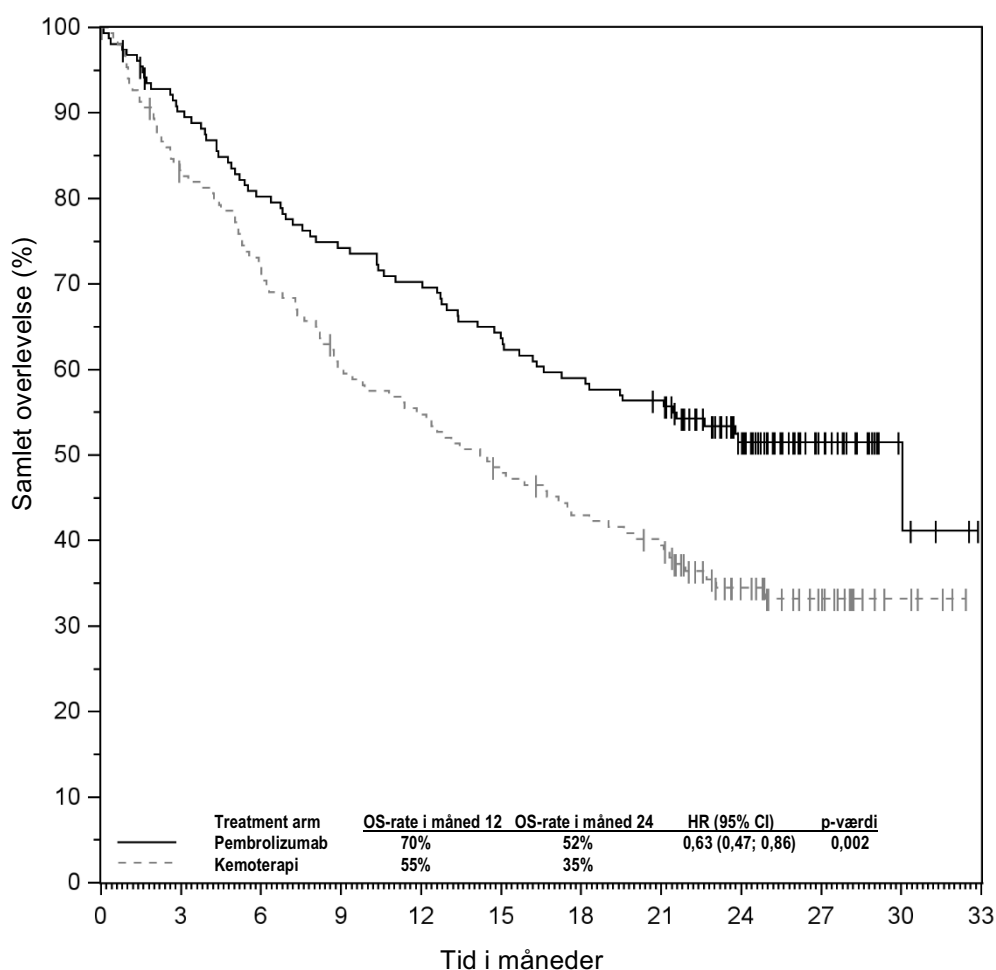
¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimer; inkluderer 16 patienter med respons på 6 måneder eller længere

NA = Foreligger ikke

Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-024 (*intent to treat*-population)



Figur 12: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-024 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

Pembrolizumab	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
Kemoterapi	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0

I en subgruppeanalyse viste pembrolizumab en reduceret fordel med hensyn til overlevelse sammenlignet med kemoterapi hos de få patienter, som aldrig havde røget. På grund af det lave antal patienter kan der dog ikke drages nogle definitive konklusioner på baggrund af disse data.

KEYNOTE-042: Kontrolleret studie med behandlingsnaive NSCLC-patienter

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev også undersøgt i KEYNOTE-042, et kontrolleret multicenterstudie hos tidligere ubehandlede patienter med lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC. Studiedesignet var sammenligneligt med designet i KEYNOTE-024, bortset fra, at patienterne havde PD-L1-ekspression med TPS $\geq 1\%$. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab i en dosis på 200 mg hver 3. uge (n=637) eller investigators valg af platinbaseret kemoterapi (n=637; inklusive pemetrexed+carboplatin eller paclitaxel+carboplatin. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC kunne få vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed.). Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge i løbet af de første 45 uger og derefter hver 12. uge.

Blandt de 1.274 patienter i KEYNOTE-042 havde 599 (47%) tumorer, der udtrykte PD-L1 med TPS $\geq 50\%$. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for disse 599 patienter inkluderede: medianalder 63 år (45% ≥ 65 år); 69% mænd; 63% kaukasier og 32% asiater; 17% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere og ECOG-performance-status 0 og 1 hos henholdsvis 31% og 69%. Sygdomskarakteristika var planocellulær (37%)

og ikke-planocellulær (63%); stadie IIIA (0,8%); stadie IIIB (9%); stadie IV (90%) og behandlede hjernemetastaser (6%).

Det primære resultatmål var OS. Sekundære resultatmål var PFS og ORR (baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS for patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 TPS $\geq 1\%$ som blev randomiseret til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kemoterapi (HR 0,82; 95% CI 0,71; 0,93 ved den endelige analyse), og hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 TPS $\geq 50\%$ som blev randomiseret til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med kemoterapi. I tabel 16 opsummeres de vigtigste effektresultater for TPS $\geq 50\%$ -populationen ved den endelige analyse udført med en median opfølgningstid på 15,4 måneder. Kaplan-Meier-kurven for OS for TPS $\geq 50\%$ -populationen på basis af den endelige analyse er vist i figur 13.

Tabel 16: Effekresultater (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) i KEYNOTE-042

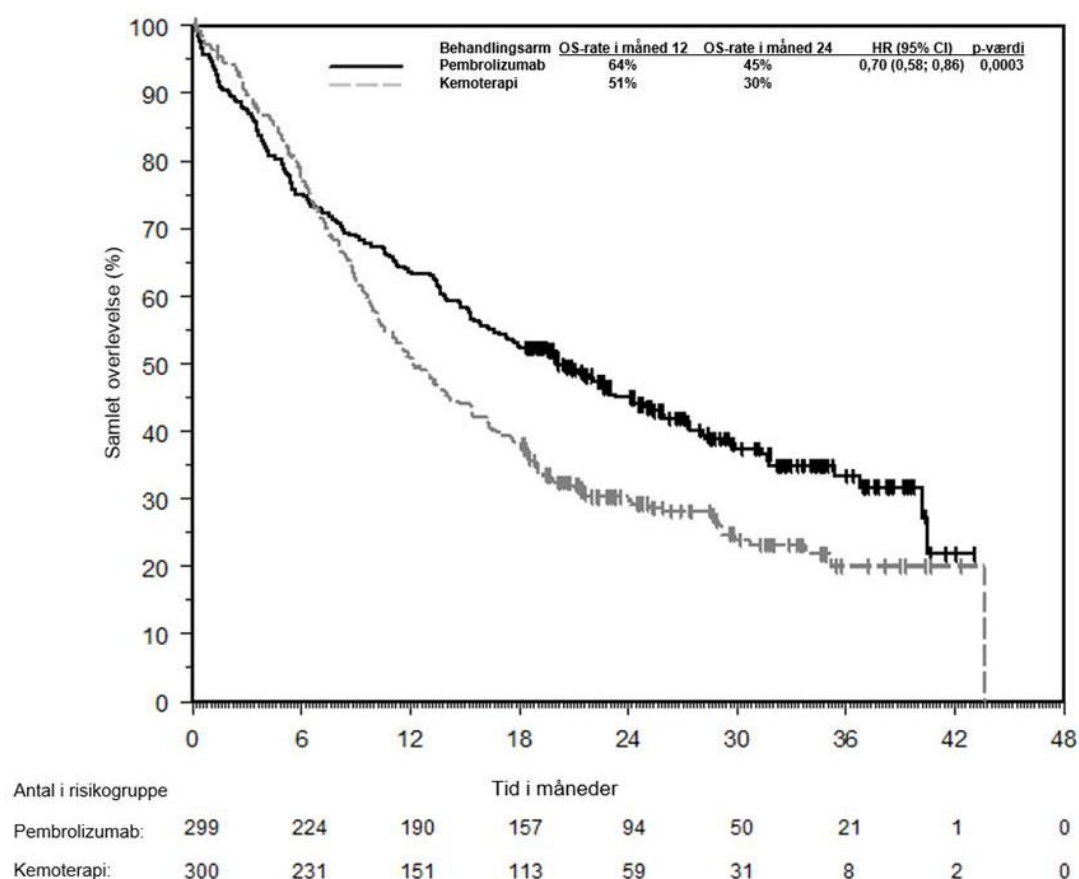
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=299	Kemoterapi n=300
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	180 (60%)	220 (73%)
HR* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-værdi†	0,0003	
Median i måneder (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	238 (80%)	250 (83%)
HR* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Median i måneder (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Objektiv responsrate		
ORR % (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Komplet respons	1%	0,3%
Partielt respons	38%	32%
Responsvarighed‡		
Median i måneder (interval)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% med varighed ≥ 18 måneder	57%	34%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

† Baseret på stratificeret log rank-test

‡ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-042 (patienter med PD-L1-ekspression TPS $\geq 50\%$, *intent to treat*-population)



Resultaterne fra en post-hoc eksploratorisk subgruppeanalyse viste en tendens hen imod en reduceret fordel med hensyn til overlevelse med pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi, både i løbet af de første 4 måneder og under hele behandlingens varighed, hos patienter, som aldrig havde røget. På grund af den eksploratoriske karakter af denne subgruppeanalyse kan der dog ikke drages nogle definitive konklusioner.

KEYNOTE-189: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos behandlingsnaive patienter med ikke-planocellulær NSCLC

Pembrolizumabs virkning i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi blev undersøgt i et randomiseret, aktivt kontrolleret, dobbeltblindet multicenterstudie, KEYNOTE-189. De vigtigste inklusionskriterier var metastatisk ikke-planocellulær NSCLC, ingen tidligere systemisk behandling for metastatisk NSCLC og ingen EGFR- eller ALK-mutationer i tumor. Patienter med autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for de seneste 2 år; sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva; eller patienter, som havde fået mere end 30 Gy torakal strålebehandling inden for de forudgående 26 uger, blev ekskluderet fra studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til behandling med et af følgende regimer:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetrexed 500 mg/m² og investigators valg af cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenøst hver 3. uge i 4 serier efterfulgt af pembrolizumab 200 mg og pemetrexed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uge (n=410).
- Placebo med pemetrexed 500 mg/m² og investigators valg af cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5 mg/ml/min intravenøst hver 3. uge i 4 serier efterfulgt af placebo og pemetrexed 500 mg/m² intravenøst hver 3. uge (n=206).

Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST 1.1 efter investigators vurdering, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Administration af pembrolizumab var tilladt efter sygdomsprogression i henhold til RECIST baseret på BICR-vurdering

eller efter seponering af pemetrexed, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at patienten havde en klinisk fordel. Hos patienter, der gennemførte 24 måneders behandling eller som havde komplet respons, kunne behandlingen med pembrolizumab genoptages ved sygdomsprogression og blive administreret i op til yderligere 1 år. Vurdering af tumorstatus blev foretaget i uge 6 og uge 12 og efterfølgende hver 9. uge derefter. Patienter, der fik placebo plus kemoterapi, som oplevede uafhængigt verificeret sygdomsprogression, blev tilbudt pembrolizumab som monoterapi.

Hos de 616 patienter i KEYNOTE-189 var *baseline*-karakteristika: medianalder 64 år (49% i alderen 65 år eller derover); 59% mænd; 94% kauasiere og 3% asiater; henholdsvis 43% og 56% med ECOG-performance-status 0 eller 1; 31% PD-L1-negative (TPS < 1%); og 18% med behandlede eller ikke behandlede hjernemetastaser ved *baseline*.

De primære resultatomål var OS og PFS (BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. I tabel 17 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 14 og 15 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 18,8 måneder.

Tabel 17: Effekresultater i KEYNOTE-189

Endepunkt	Pembrolizumab + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi n=410	Placebo + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi n=206
OS*		
Antal (%) patienter med hændelse	258 (63%)	163 (79%)
HR [†] (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-værdi [‡]	< 0,00001	
Median i måneder (95% CI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	337 (82%)	197 (96%)
HR [†] (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-værdi [‡]	< 0,00001	
Median i måneder (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95% CI)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Komplet respons	1,2%	0,5%
Partielt respons	47%	19%
p-værdi [¶]	< 0,0001	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% med varighed ≥ 12 måneder [#]	53%	27%

* I alt 113 patienter (57%), som fik seponeret studiebehandlingen i placebo plus kemoterapiarmen, krydsede over til at få pembrolizumab som monoterapi eller fik en *checkpoint*-hæmmer som efterfølgende behandling

† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

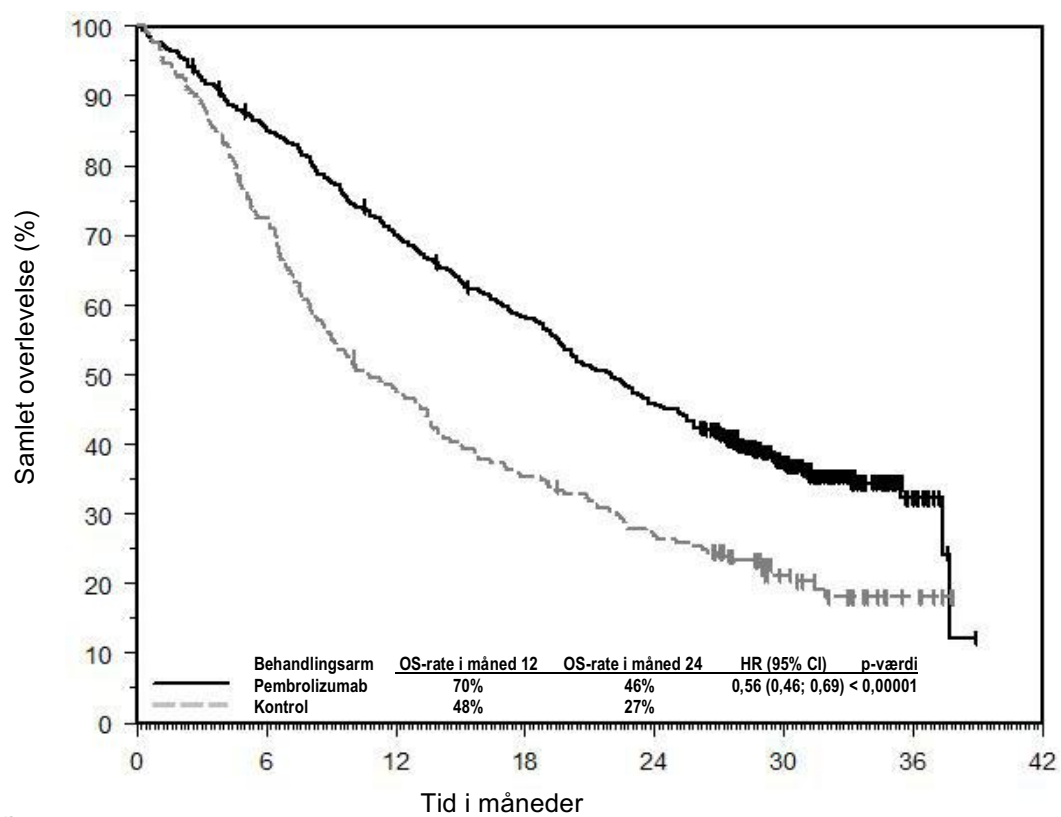
‡ Baseret på stratificeret log rank-test

§ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

¶ Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra PD-L1-status, platinbaseret kemoterapi og rygestatus

Baseret på Kaplan-Meier-estimering

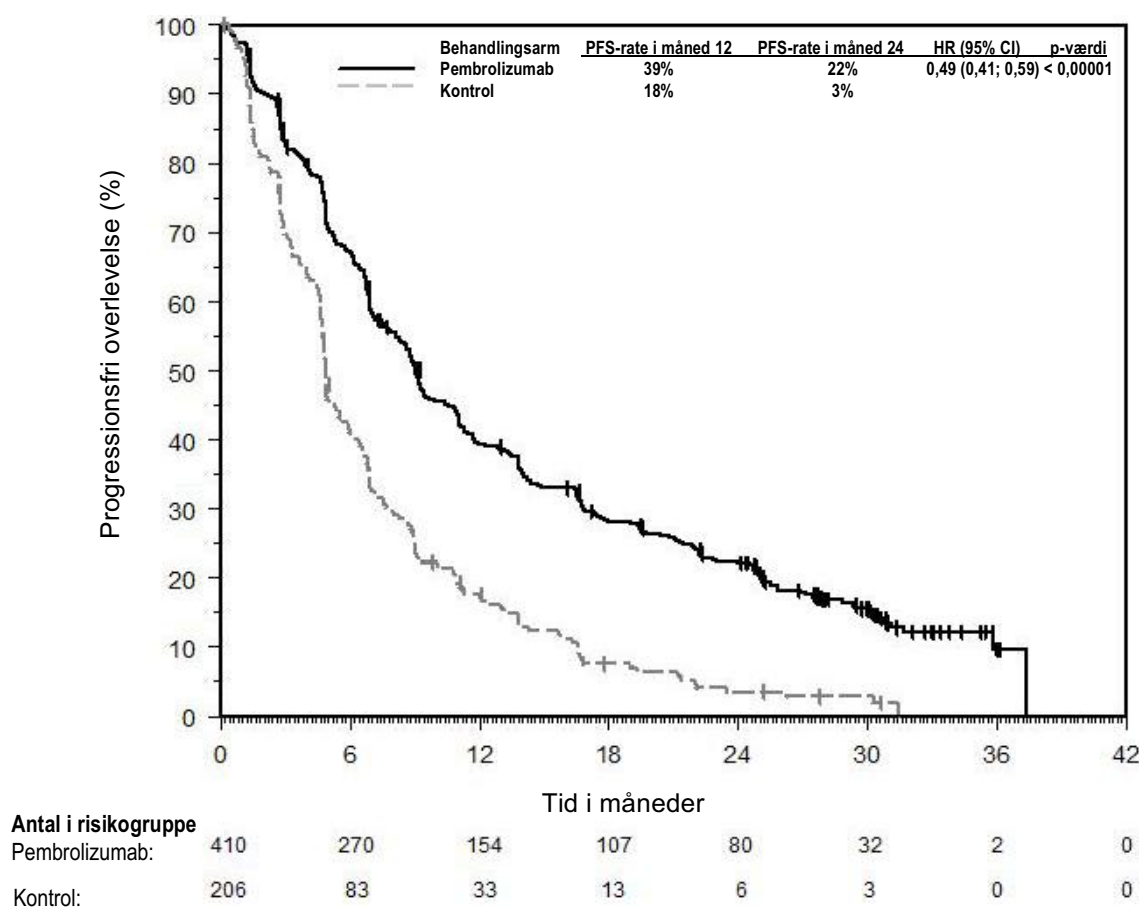
Figur 14: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-189 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-189 (intent to treat-population)



Der blev udført en analyse i KEYNOTE-189 hos patienter, som havde PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab-kombination: n=127 (31%) versus kemoterapi: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab-kombination: n=128 (31%) versus kemoterapi: n=58 (28%)] eller TPS ≥ 50% [pembrolizumab-kombination: n=132 (32%) versus kemoterapi: n=70 (34%)] (se tabel 18).

Tabel 18: Effektræsultater ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-189*

Endepunkt	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi
	TPS < 1%		TPS 1 til 49%		TPS ≥ 50%	
HR [†] for OS (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
HR [†] for PFS (95% CI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Baseret på den endelige analyse

† Hazard ratio (pembrolizumab kombinationsbehandling sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

Ved den endelige analyse var i alt 57 NSCLC-patienter ≥ 75 år inkluderet i KEYNOTE-189-studiet (35 i kombinationsbehandlingen med pembrolizumab og 22 i kontrolgruppen). En HR = 1,54 [95% CI 0,76; 3,14] for OS og HR = 1,12 [95% CI 0,56; 2,22] for PFS for kombinationsbehandlingen med pembrolizumab versus kemoterapi blev rapporteret i denne studiesubgruppe. Data vedrørende pembrolizumabs virkning i kombination med platinbaseret kemoterapi er begrænset i denne patientpopulation.

KEYNOTE-407: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos behandlingsnaive patienter med planocellulær NSCLC

Pembrolizumabs virkning i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel blev undersøgt i KEYNOTE-407, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie. De vigtigste inklusionskriterier var metastatisk planocellulær NSCLC, uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus, og ingen tidligere systemisk behandling for metastatisk sygdom. Patienter med autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for de seneste 2 år; sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva; eller patienter, som havde fået mere end 30 Gy torakal strålebehandling inden for de forudgående 26 uger, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra PD-L1-tumorekspression (TPS < 1% [negativ] *versus* TPS ≥ 1%), investigators valg af paclitaxel eller nab-paclitaxel og geografisk område (Østasien *versus* ikke Østasien). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme med intravenøs infusion:

- Pembrolizumab 200 mg og carboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 i hver 21-dages serie i 4 serier, og paclitaxel 200 mg/m² på dag 1 i hver 21-dages serie i 4 serier eller nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 i hver 21-dages serie i 4 serier, efterfulgt af pembrolizumab 200 mg hver 3. uge. Pembrolizumab blev administreret før kemoterapi på dag 1.
- Placebo og carboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 i hver 21-dages serie i 4 serier og paclitaxel 200 mg/m² på dag 1 i hver 21-dages serie i 4 serier eller nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 i hver 21-dages serie i 4 serier, efterfulgt af placebo hver 3. uge.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte indtil sygdomsprogression i henhold til RECIST 1.1 baseret på BICR-vurdering, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Administration af pembrolizumab var tilladt efter sygdomsprogression i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at patienten havde en klinisk fordel.

Patienterne i placeboarmen blev tilbudt pembrolizumab som monoterapi på tidspunktet for sygdomsprogression.

Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 6. uge til og med uge 18, hver 9. uge til og med uge 45 og hver 12. uge derefter.

I alt 559 patienter blev randomiseret. Karakteristika for studiepopulationen var: medianalder på 65 år (interval: 29 til 88); 55% i alderen 65 år eller derover; 81% mænd; 77% kaukasiere; ECOG-performance-status 0 (29%) og 1 (71%); og 8% med behandlede hjernemetastaser ved *baseline*. 35% havde PD-L1-tumorekspression TPS < 1% [negativ]; 19% var østasiater og 60% fik paclitaxel.

De primære resultatomål var OS og PFS (BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. I tabel 19 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 16 og 17 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 14,3 måneder.

Tabel 19: Effektræsultater i KEYNOTE-407

Endepunkt	Pembrolizumab Carboplatin Paclitaxel/nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatin Paclitaxel/nab-paclitaxel n=281
OS*		
Antal (%) patienter med hændelse	168 (60%)	197 (70%)
Median i måneder (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
HR [†] (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-værdi [‡]	0,0006	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	217 (78%)	252 (90%)
Median i måneder (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
HR [†] (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Komplet respons	2,2%	3,2%
Partielt respons	60%	35%
p-værdi [§]	< 0,0001	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% med varighed ≥ 12 måneder [¶]	38%	25%

* I alt 138 patienter (51%), som fik seponeret studiebehandlingen i placebo plus kemoterapiarmen, krydsede over til at få pembrolizumab som monoterapi eller fik en *checkpoint*-hæmmer som efterfølgende behandling

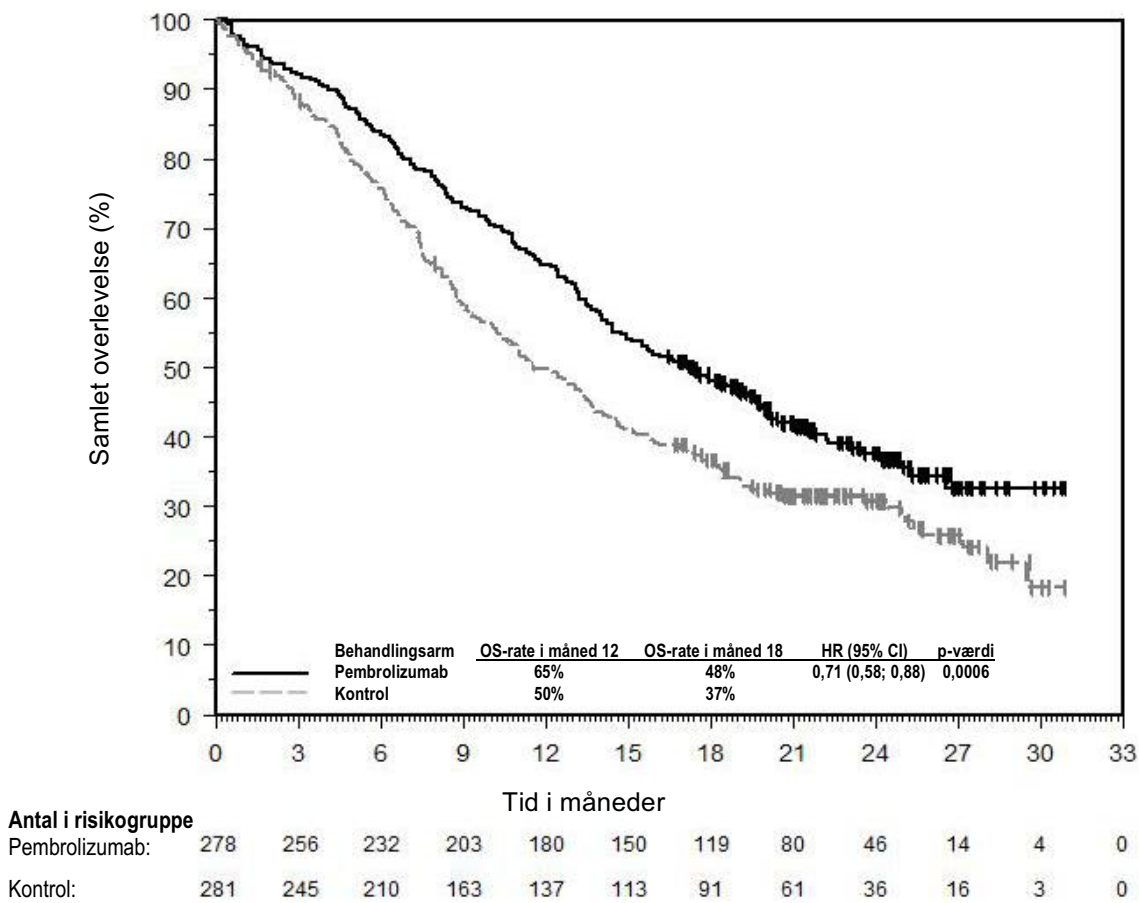
[†] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Baseret på stratificeret log rank-test

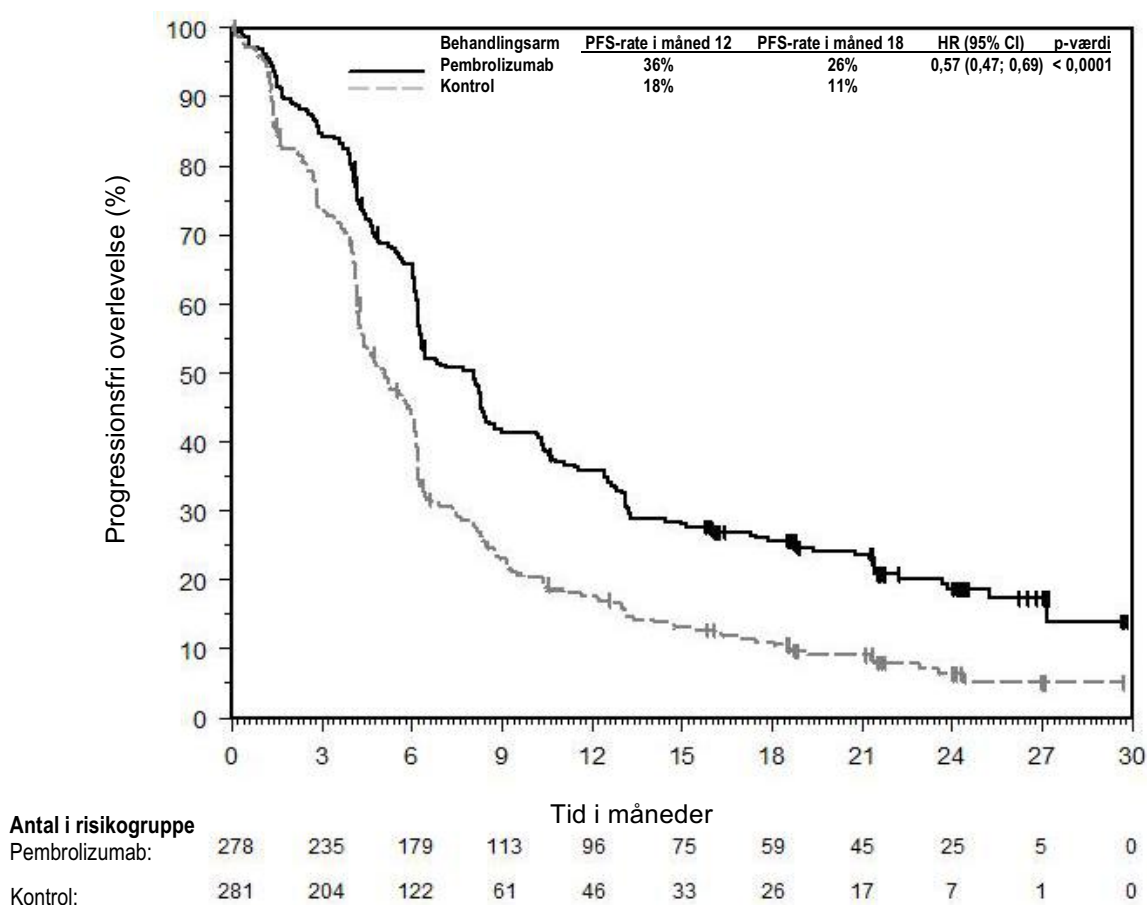
[§] Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden

[¶] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 16: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i KEYNOTE-407



Figur 17: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i KEYNOTE-407



Der blev udført en analyse i KEYNOTE-407 hos patienter, som havde PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab plus kemoterapiarmen: n=95 (34%) *versus* placebo plus kemoterapiarmen: n=99 (35%)], TPS 1% til 49% [pembrolizumab plus kemoterapiarmen: n=103 (37%) *versus* placebo plus kemoterapiarmen: n=104 (37%)] eller TPS ≥ 50% [pembrolizumab plus kemoterapiarmen: n=73 (26%) *versus* placebo plus kemoterapiarmen: n=73 (26%)] (se tabel 20).

Tabel 20: Effekteresultater ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-407*

Endepunkt	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi	Pembrolizumab kombinations-behandling	Kemoterapi
	TPS < 1%		TPS 1 til 49%		TPS ≥ 50%	
HR [†] for OS (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
HR [†] for PFS (95% CI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

* Baseret på den endelige analyse

† Hazard ratio (pembrolizumab kombinationsbehandling sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

Ved den endelige analyse var i alt 65 NSCLC-patienter i alderen ≥ 75 år inkluderet i KEYNOTE-407-studiet (34 i kombinationsbehandlingen med pembrolizumab og 31 i kontrolgruppen). En HR=0,81 [95% CI 0,43; 1,55] for OS, en HR=0,61 [95% CI 0,34; 1,09] for PFS, og en ORR på 62% og 45% for kombinationsbehandlingen med pembrolizumab *versus* kemoterapi blev rapporteret i denne studiesubgruppe. Data vedrørende pembrolizumabs virkning i kombination med platinbaseret kemoterapi er begrænset i denne patientpopulation.

KEYNOTE-010: Kontrolleret studie med NSCLC-patienter, der tidligere har været i behandling med kemoterapi

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-010, et åbent, kontrolleret multicenterstudie til behandling af avanceret NSCLC hos patienter, der tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. Patienterne havde PD-L1-ekspression med TPS $\geq 1\%$. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Patienter med EGFR-aktiverende mutationer eller ALK-translokation havde også sygdomsprogression, mens de var i godkendt behandling for disse mutationer inden behandling med pembrolizumab. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få pembrolizumab i en dosis på 2 mg/kg *bw* (n=344) eller 10 mg/kg *bw* (n=346) hver 3. uge eller docetaxel i en dosis på 75 mg/m² hver 3. uge (n=343) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter med autoimmun sygdom, en lidelse, som kræver behandling med immunsuppressiva, og patienter, som havde fået mere end 30 Gy torakal bestråling inden for de forudgående 26 uger, blev ekskluderet fra studiet. Tumorstatus blev vurderet hver 9. uge.

Baseline-karakteristika for denne population inkluderede: medianalder 63 år (42% i alderen 65 år eller derover); 61% mænd; 72% kaukasiere og 21% asiater og henholdsvis 34% og 66% med ECOG-performance-status 0 og 1. Sygdomskarakteristika var planocellulær (21%) og ikke-planocellulær (70%); stadie IIIA (2%); stadie IIIB (7%); stadie IV (91%); stabile hjernemetastaser (15%), og forekomsten af mutationer var EGFR (8%) og ALK (1%). Forudgående behandling inkluderede platinbaseret dublet-regime (100%); patienterne havde fået en (69%) eller to eller flere (29%) behandlingslinjer.

De primære resultatomål var OS og PFS baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed. I tabel 21 opsummeres de vigtigste effektresultater for hele populationen (TPS $\geq 1\%$) og for patienter med TPS $\geq 50\%$, og figur 18 viser Kaplan-Meier-kurverne for OS (TPS $\geq 1\%$) baseret på en endelig analyse med en median opfølgningstid på 42,6 måneder.

Tabel 21: Respons på pembrolizumab 2 eller 10 mg/kg bw hver 3. uge hos tidligere behandlede patienter med NSCLC i KEYNOTE-010

Endepunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg bw hver 3. uge	Pembrolizumab 10 mg/kg bw hver 3. uge	Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uge
TPS ≥ 1%			
Antal patienter	344	346	343
OS			
Antal (%) patienter med hændelse	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
HR* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-værdi [†]	0,00128	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Antal (%) patienter med hændelse	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
HR* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-værdi [†]	0,065	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objektiv responsrate[‡]			
ORR % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Komplet respons	2%	3%	0%
Partielt respons	18%	18%	9%
Responsvarighed^{‡,§}			
Median i måneder (interval)	Ikke nået (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% igangværende [¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Antal patienter	139	151	152
OS			
Antal (%) patienter med hændelse	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
HR* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-værdi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Antal (%) patienter med hændelse	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
HR* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-værdi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Median i måneder (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Objektiv responsrate[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Komplet respons	4%	4%	0%
Partielt respons	27%	28%	9%
Responsvarighed^{‡,§}			
Median i måneder (interval)	Ikke nået (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% igangværende [¶]	55%	47%	8%

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med docetaxel) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

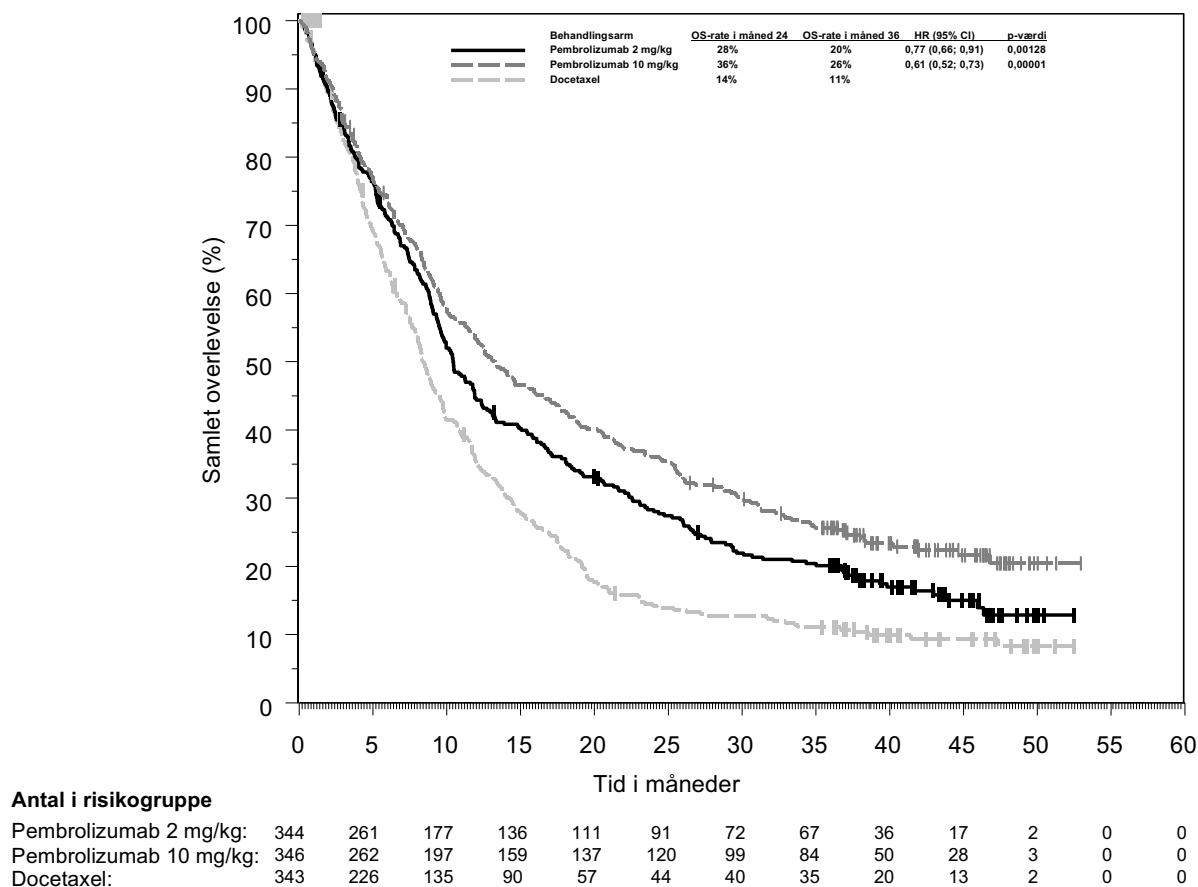
[†] Baseret på stratificeret log rank-test

[‡] BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[§] Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

[¶] Igangværende respons inkluderer alle patienter med respons, som på tidspunktet for analysen, var i live, progressionsfri, ikke initierede ny behandling mod cancer og ikke blev anset for være *lost to follow-up*

Figur 18: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-010 (patienter med PD-L1-ekspression TPS $\geq 1\%$, *intent to treat*-population)



Effekteresultaterne var sammenlignelige i armene med 2 mg/kg *bw* og 10 mg/kg *bw* pembrolizumab. Effekteresultaterne for OS var konsistente uanset tumorprøvens alder (nyt væv *versus* arkivvæv) baseret på en sammenligning mellem grupperne.

I analyser af subgrupper viste pembrolizumab en reduceret fordel med hensyn til overlevelse sammenlignet med docetaxel hos patienter, som aldrig havde røget, og hos patienter med EGFR-aktiverende mutationer, der som minimum havde fået platinbaseret kemoterapi og en tyrosinkinasehæmmer. På grund af det lave antal patienter kan der dog ikke drages nogle definitive konklusioner på baggrund af disse data.

Pembrolizumabs virkning og sikkerhed hos patienter, hvis tumorer ikke udtrykker PD-L1, er ikke klarlagt.

Malignt pleuralt mesotheliom

KEYNOTE-483: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos patienter med ubehandlet ikke-resektabelt avanceret eller metastatisk malignt pleuralt mesotheliom (MPM)

Pembrolizumabs virkning i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi blev undersøgt i KEYNOTE-483, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie. De vigtigste inklusionskriterier var ikke-resektabelt avanceret eller metastatisk MPM uden tidligere systemisk behandling for avanceret/metastatisk sygdom. Patienterne blev inkluderet uanset PD-L1-tumorekspression. Patienter med autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for de seneste 3 år, eller sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra histologisk subtype (epiteloid *versus* ikke-epiteloid). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme; al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion:

- Pembrolizumab 200 mg med pemetrexed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min på dag 1 i hver 21-dages serie i op til 6 serier, efterfulgt af pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=222). Pembrolizumab blev administreret før kemoterapi på dag 1.
- Pemetrexed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² eller carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min på dag 1 i hver 21-dages serie i op til 6 serier (n=218).

Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression baseret på investigators vurdering i henhold til modificeret RECIST 1.1 for mesotheliom (mRECIST), uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 6. uge i 18 uger og efterfølgende hver 12. uge.

Hos de 95 patienter med ikke-epiteloid histologi i KEYNOTE-483 var *baseline*-karakteristika: medianalder på 71 år (interval: 48-85 år) med 76% i alderen 65 år eller derover; 83% mænd; 85% kaukasiere, 15% ikke rapporteret eller ukendt; 1% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere og henholdsvis 44% og 56% med ECOG-performance-status 0 eller 1.

Det primære resultatmål var OS. Yderligere resultatmål var PFS, ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til mRECIST. Studiet viste i den samlede population en statistisk signifikant forbedring i OS [HR 0,79; 95% CI 0,64; 0,98; p-værdi 0,0162] og PFS [HR 0,80; 95% CI 0,65; 0,99; p-værdi 0,0194] ved den endelige analyse og ORR [52% (95% CI 45; 59) *versus* 29% (95% CI 23; 35); p-værdi < 0,00001] ved interimanalysen hos patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med patienter randomiseret til kemoterapi alene. I tabel 22 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 19 og 20 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 9,8 måneder (interval: 0,9 til 60,3 måneder) hos patienter med ikke-epiteloidt malignt pleuralt mesotheliom.

Tabel 22: Effektresultater i KEYNOTE-483 for patienter med ikke-epiteloidt malignt pleuralt mesotheliom

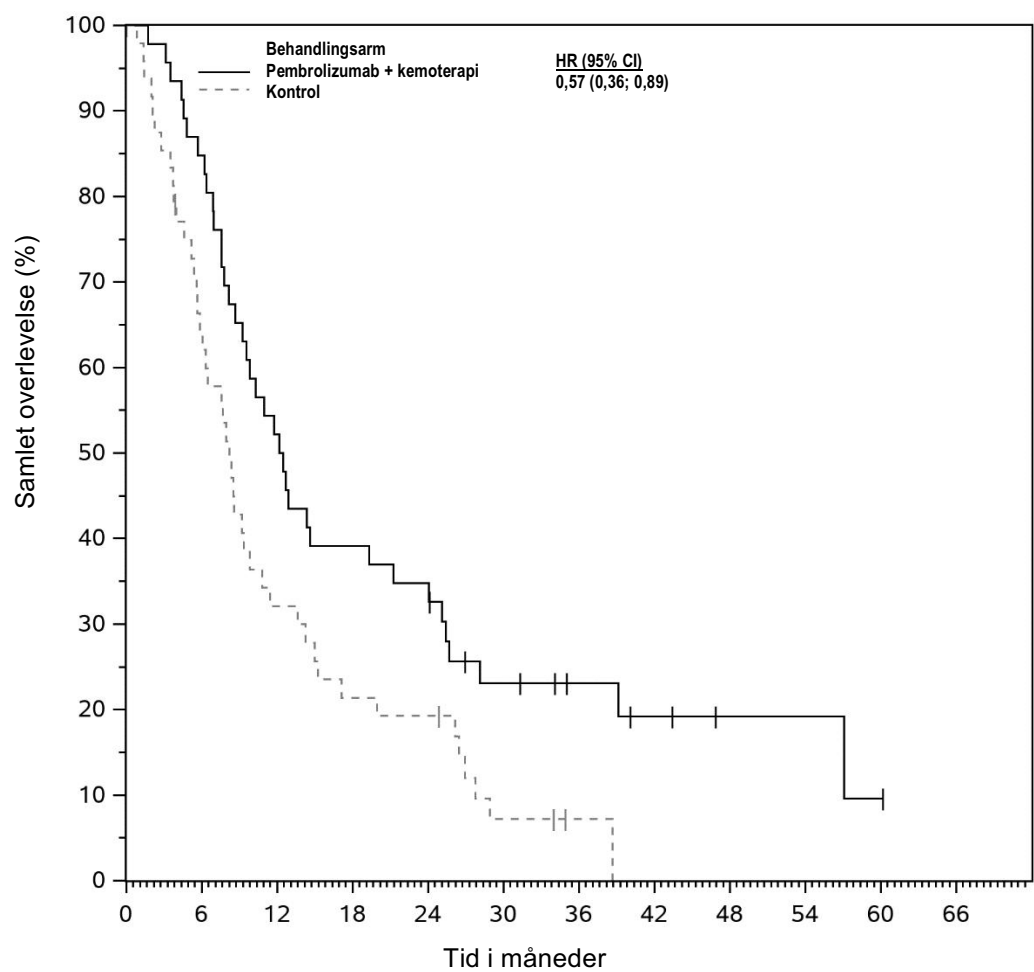
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi (n=46)	Pemetrexed + platinbaseret kemoterapi (n=49)
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	37 (80%)	44 (90%)
HR* (95% CI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Median i måneder† (95% CI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	36 (78%)	38 (78%)
HR* (95% CI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Median i måneder† (95% CI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Objektiv responsrate		
ORR % (95% CI)‡	41% (27; 57)	6% (1; 17)
Responsvarighed†		
Median i måneder (interval)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)

* Baseret på Cox regressionsmodel med Efrons *method of tie handling* med behandling som kovariat

† Fra produktgrænsemotoden (*product-limit method*) (Kaplan-Meier) for censurerede data

‡ Baseret på den eksakte metode for binomiale data

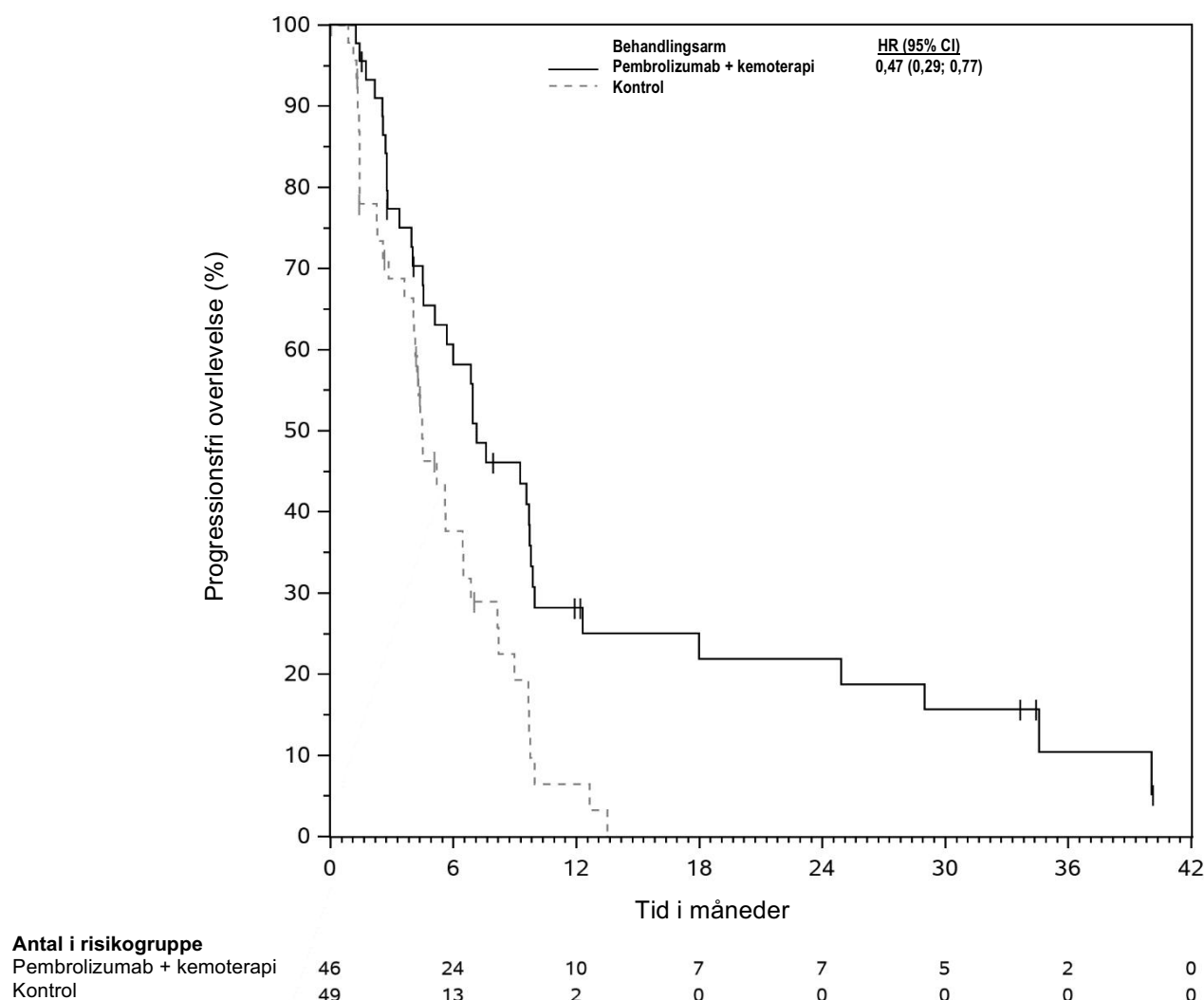
Figur 19: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse hos patienter med ikke-epiteloidt MPM i KEYNOTE-483



Antal i risikogruppe

Pembrolizumab + kemoterapi	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Kontrol	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

Figur 20: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse hos patienter med ikke-epiteloidt MPM i KEYNOTE-483



Klassisk Hodgkins lymfom

KEYNOTE-204: Kontrolleret studie med patienter med recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-204, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret studie med 304 patienter med recidiverende eller refraktært cHL. Patienter med aktiv, ikke-infektøs pneumonitis, en allogen HSCT inden for de seneste 5 år (eller > 5 år, men med symptomer på GVHD), aktiv autoimmun sygdom, en lidelse, som krævede immunsuppression, eller en aktiv infektion, der krævede systemisk behandling, var uegnede til at deltage i studiet. Randomisering blev stratificeret ud fra forudgående ASCT (ja *versus* nej) og sygdomsstatus efter frontlinjebehandling (primær refraktær sygdom *versus* recidiverende sygdom mindre end 12 måneder efter afsluttet behandling *versus* recidiverende sygdom 12 måneder eller derover efter afsluttet behandling). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de følgende behandlingsarme:

- Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge.
- Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg *bw* intravenøst hver 3. uge.

Patienterne fik pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge indtil uacceptabel toksicitet eller dokumenteret sygdomsprogression eller i maksimalt 35 serier. På nuværende tidspunkt foreligger der begrænsede data vedrørende responsvarighed efter seponering af pembrolizumab ved serie 35. Respons blev vurderet hver 12. uge med første planlagte vurdering efter *baseline* i uge 12.

Hos de 304 patienter i KEYNOTE-204 var der en undergruppe bestående af 112 patienter, som havde oplevet svigt af en transplantation før inklusion, og 137, som havde oplevet svigt med 2 eller flere forudgående behandlinger og var uegnede til ASCT på inklusionstidspunktet. *Baseline*-karakteristika for disse 249 patienter var: medianalder 34 år (11% i alderen 65 år eller derover); 56% mænd; 80% kaukasiere og 7% asiater og henholdsvis 58% og 41% med ECOG-performance-status 0 og 1. Ca. 30% var refraktære over for frontlinje-kemoterapi, og ~ 45% havde forudgående gennemgået ASCT. Nodulær sklerose var den mest repræsenterede histologiske undertype af cHL (~ 81%) og udbredt sygdom, B-symptomer og knoglemarvsinvolvering var til stede hos henholdsvis ca. 21%, 28% og 4% af patienterne.

Det primære resultatomål var PFS, og det sekundære resultatomål var ORR, begge blev baseret på BICR-vurdering i henhold til IWG (*International Working Group*)-kriterierne revideret i 2007. Det supplerende primære resultatomål, OS, blev ikke vurderet formelt på tidspunktet for analysen. I ITT-populationen var den mediane opfølgningstid for de 151 patienter, som blev behandlet med pembrolizumab, 24,9 måneder (interval: 1,8 til 42,0 måneder). Den initiale analyse resulterede i en HR for PFS på 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88) med en ensidet p-værdi på 0,0027. ORR var 66% for pembrolizumab sammenlignet med 54% for standardbehandling med en p-værdi på 0,0225. I tabel 23 opsummeres effektresultaterne i undergruppen. Effektresultaterne i denne undergruppe var sammenlignelige med ITT-populationen. Kaplan-Meier-kurven for PFS for denne undergruppe er vist i figur 21.

Tabel 23: Effektresultater hos cHL-patienter, som havde oplevet svigt af en transplantation før inklusion eller som havde oplevet behandlingssvigt med 2 eller flere forudgående behandlinger og var uegnede til ASCT i KEYNOTE-204

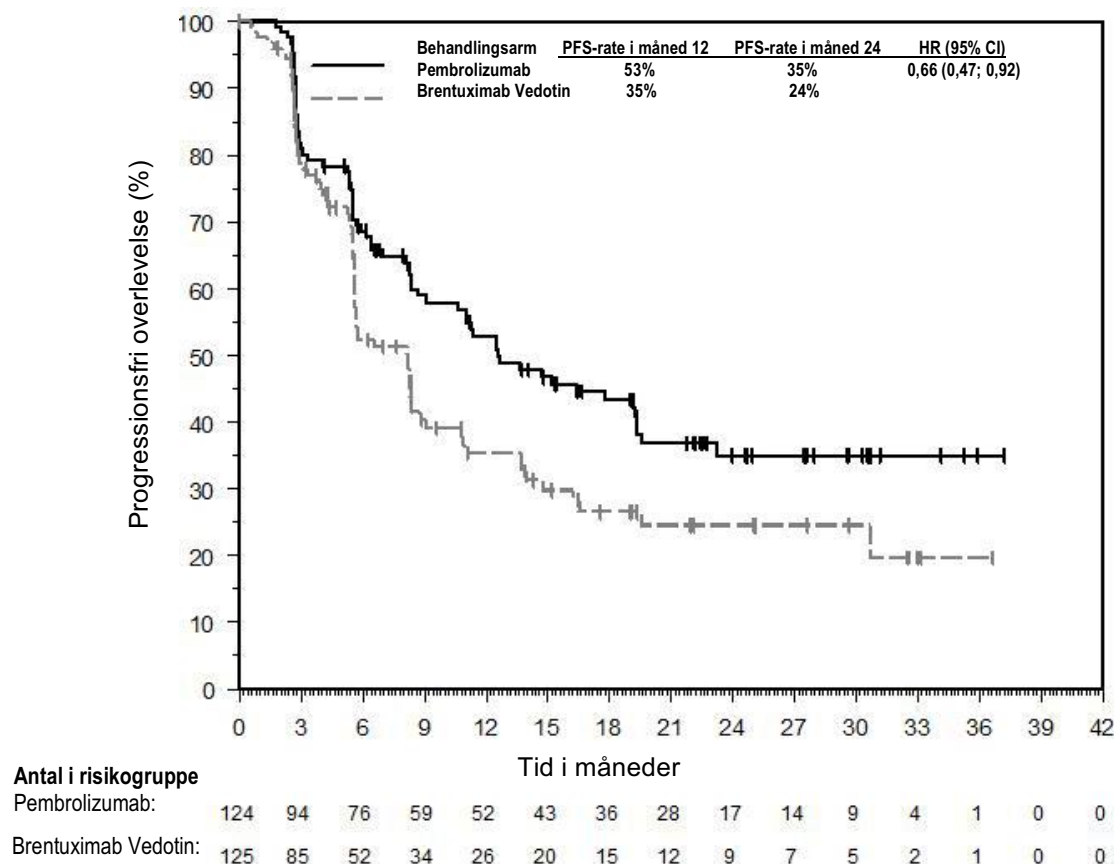
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg bw hver 3. uge n=125
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	68 (55%)	75 (60%)
HR* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Median i måneder (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektiv responsrate		
ORR [‡] % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Komplet respons	27%	22%
Partielt respons	39%	33%
Stabil sygdom	12%	23%
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Antal (% [¶]) patienter med varighed ≥ 6 måneder	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Antal (% [¶]) patienter med varighed ≥ 12 måneder	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Baseret på patienter med bedst samlet respons, der er komplet eller partielt respons

[¶] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 21: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm hos cHL-patienter, som havde oplevet svigt af en transplantation før inklusion eller som havde oplevet svigt med 2 eller flere forudgående behandlinger og var uegnede til ASCT i KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013: Åbne studier med patienter med recidiverende eller refraktært cHL

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013, to åbne multicenterstudier hos 241 patienter med cHL. Disse studier indrullerede patienter, som havde oplevet svigt af ASCT og svigt af behandling med BV; som var uegnede til ASCT, da de ikke var i stand til at opnå komplet eller partiel remission efter salvage-kemoterapi og havde oplevet svigt af behandling med BV; eller som havde oplevet svigt af ASCT og ikke havde fået BV. 5 forsøgspersoner var uegnede til ASCT af andre årsager end behandlingssvigt efter salvage-kemoterapi. Begge studier inkluderede patienter uanset PD-L1-ekspression. Patienter med aktiv, ikke-infektøs pneumonitis, allogen transplantation inden for de seneste 5 år (eller > 5 år, men med GVHD), aktiv autoimmun sygdom eller en lidelse, som nødvendiggjorde behandling med immunsuppressiva, var uegnede til at deltage i begge studier. Patienterne fik pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=210; KEYNOTE-087) eller 10 mg/kg *bw* hver 2. uge (n=31; KEYNOTE-013) indtil uacceptabel toksicitet eller dokumenteret sygdomsprogression.

Hos patienterne i KEYNOTE-087 var *baseline*-karakteristika: medianalder 35 år (9% ≥ 65 år); 54% mænd; 88% kaukasiere; og henholdsvis 49% og 51% havde ECOG-performance-status 0 og 1. Det mediane antal forudgående behandlingslinjer for cHL var 4 (1-12). 81% var refraktære over for mindst en forudgående behandling, inklusive 34%, som var refraktære over for førstelinjebehandling. 61% af patienterne havde gennemgået ASCT, 38% var uegnede til transplantation; 17% havde ikke tidligere fået brentuximab vedotin; og 37% af patienterne havde tidligere fået strålebehandling. Sygdomsundergrupperne var 81% nodulær sklerose, 11% blandet cellularitet, 4% lymfocytrig og 2% lymfocytfattig.

Hos patienterne i KEYNOTE-013 var *baseline*-karakteristika: medianalder 32 år (7% ≥ 65 år), 58% mænd, 94% kaukasiere; og 45% og 55% havde henholdsvis ECOG-performance-status 0 og 1. Det mediane antal forudgående behandlingslinjer for cHL var 5 (2-15). 84% var refraktære over for mindst en

forudgående behandling, inklusive 35%, som var refraktære over for førstelinjebehandling. 74% af patienterne havde gennemgået ASCT, 26% var uegnede til transplantation, og 45% af patienterne havde tidligere fået strålebehandling. Sygdomsundergrupperne var 97% nodulær sklerose og 3% blandet cellularitet.

De primære resultatmål objektiv responsrate (ORR) og komplet remissionsrate (CRR) blev baseret på BICR-vurdering i henhold til IWG-kriterierne fra 2007. Sekundære resultatmål var responsvarighed, PFS og OS. Respons blev vurderet i henholdsvis hver 12. (KEYNOTE-087) og hver 8. uge (KEYNOTE-013) med den første planlagte vurdering efter *baseline* i uge 12. De vigtigste effektresultater opsummeres i tabel 24.

Tabel 24: Effekresultater i KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg <i>bw</i> hver 2. uge n=31
Objektiv responsrate‡		
ORR % (95% CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Komplet remission	28%	19%
Partiel remission	44%	39%
Responsvarighed‡		
Median i måneder (interval)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Ikke nået (0,0+; 45,6+)¶
% med varighed ≥ 12 måneder	59%#	70% ^b
% med varighed ≥ 24 måneder	45% ^β	---
% med varighed ≥ 60 måneder	25% ^à	---
Tid til respons		
Median i måneder (interval)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	59 (28%)	6 (19%)
12-måneders OS-rate	96%	87%
24-måneders OS-rate	91%	87%
60-måneders OS-rate	71%	---

* Median opfølgningstid på 62,9 måneder

† Median opfølgningstid på 52,8 måneder

‡ BICR-vurdering i henhold til IWG-kriterierne fra 2007 ud fra PET/CT-scanninger

§ Baseret på patienter (n=150) med et respons ud fra uafhængig vurdering

¶ Baseret på patienter (n=18) med et respons ud fra uafhængig vurdering

Baseret på Kaplan-Meier-estimering; inkluderer 62 patienter med respons på 12 måneder eller længere

^b Baseret på Kaplan-Meier-estimering; inkluderer 7 patienter med respons på 12 måneder eller længere

^β Baseret på Kaplan-Meier-estimering; inkluderer 37 patienter med respons på 24 måneder eller længere

^à Baseret på Kaplan-Meier-estimering; inkluderer 4 patienter med respons på 60 måneder eller længere

Virkning hos ældre patienter

Alt i alt blev 46 cHL-patienter ≥ 65 år behandlet med pembrolizumab i studierne KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 og KEYNOTE-204. Data fra disse patienter er for begrænsede til at kunne drage konklusioner om virkning for denne population.

Urotelialt karcinom

KEYNOTE-905: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling med enfortumab vedotin til neoadjuverende og adjuverende behandling af patienter med MIBC, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi

Pembrolizumabs virkning i kombination med enfortumab vedotin som neoadjuverende behandling og fortsat efter radikal cystektomi som adjuverende behandling blev undersøgt i KEYNOTE-905, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med MIBC. De vigtigste inklusionskriterier var tidligere ubehandlet cT2-T4aN0M0 eller cT1-T4aN1M0 MIBC hos patienter, som var uegnede til eller afslog cisplatinbaseret kemoterapi og var egnede til radikal cystektomi (RC) og

bækkenlymfeknudedissektion (PLND), uanset PD-L1-status. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, eller sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin, neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab som monoterapi, eller RC og PLND alene. Randomiseringen blev stratificeret ud fra tumorstadiet (T2N0 *versus* T3/T4aN0 *versus* T1-T4aN1), cisplatin-egnethed (cisplatin-uegnet *versus* cisplatin-egnet, men afslog) og geografisk område (USA *versus* EU *versus* resten af verden). Karakteristika for studiepopulationen og vurdering af virkning blev baseret på de følgende behandlingsarme; al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion.

- Pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin (n=170): neoadjuverende pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie i 3 serier. Efter RC og PLND: Adjuverende pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 i hver 21-dages serie i 14 serier og adjuverende enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie i 6 serier.
- RC og PLND alene (n=174).

Behandlingen fortsatte indtil fuldførelse af studiemedicinen, sygdomsprogression, der udelukkede RC og PLND, gennemgik ikke eller afslog RC og PLND, sygdomsrecidiv i den adjuverende fase eller uacceptabel toksicitet. Vurdering af tumorstatus blev udført ved *baseline*, inden for 5 uger forud for RC og PLND, og 6 uger efter radikal cystektomi. Efter RC og PLND: Vurdering af tumorstatus blev udført hver 12. uge op til 2 år og efterfølgende hver 24. uge.

Karakteristika for studiepopulationen var: medianalder på 73 år; 78% mænd; og 78% kaukasiere; 47% havde CPS ≥ 10 og 51% havde CPS < 10 ; 86% havde ECOG-performance-status 0-1 og 14% havde ECOG-performance-status 2; 18% havde T2N0, 77% T3/T4aN0 og 5% T1-T4aN1. 41% af patienterne havde creatinin-clearance ved *baseline* på ≥ 60 ml/min, 59% havde < 60 ml/min, men henholdsvis ≥ 30 ml/min og 0,3% havde < 30 ml/min. 91% af patienterne havde urotelialt karcinom histologi; 4% urotelialt karcinom med planocellulær differentiering, 3% havde urotelialt karcinom med kirtel-differentiering og 2% havde urotelialt karcinom med anden variant histologi.

I alt 149 (88%) patienter i armen med pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin og 156 (90%) patienter i armen med RC og PLND alene gennemgik radikal cystektomi.

Det primære resultatmål var EFS baseret på BICR-vurdering. Yderligere resultatmål var pCR-rate baseret på BICR-vurdering og OS. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i EFS, OS og pCR hos patienter behandlet med neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin sammenlignet med RC og PLND alene. Den mediane opfølgningstid for patienter randomiseret til behandling med pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin var 20,4 måneder (interval: 1,4-52,6 måneder). I tabel 25 opsummeres de vigtigste effektresultater. Figur 22 og 23 viser Kaplan-Meier-kurver for EFS og OS.

Tabel 25: Effekresultater i KEYNOTE-905

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge i kombination med enfortumab vedotin n=170	RC og PLND alene n=174
EFS		
Antal patienter med hændelse (%)	48 (28%)	95 (55%)
Median i måneder* (95% CI)	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
HR [†] (95% CI)	0,40 (0,28; 0,57)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
OS		
Antal patienter med hændelse (%)	38 (22%)	68 (39%)
Median i måneder* (95% CI)	NR (NR; NR)	41,7 (31,8; NR)
HR [†] (95% CI)	0,50 (0,33; 0,74)	
p-værdi [‡]	0,0002	
pCR		
Antal patienter med pCR	97	15
pCR-rate (%), (95% CI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Estimat for behandlingsforskel (%), (95% CI) [§]	48,3 (39,5; 56,5)	
p-værdi	< 0,0001	

* Baseret på Kaplan-Meier-estimer

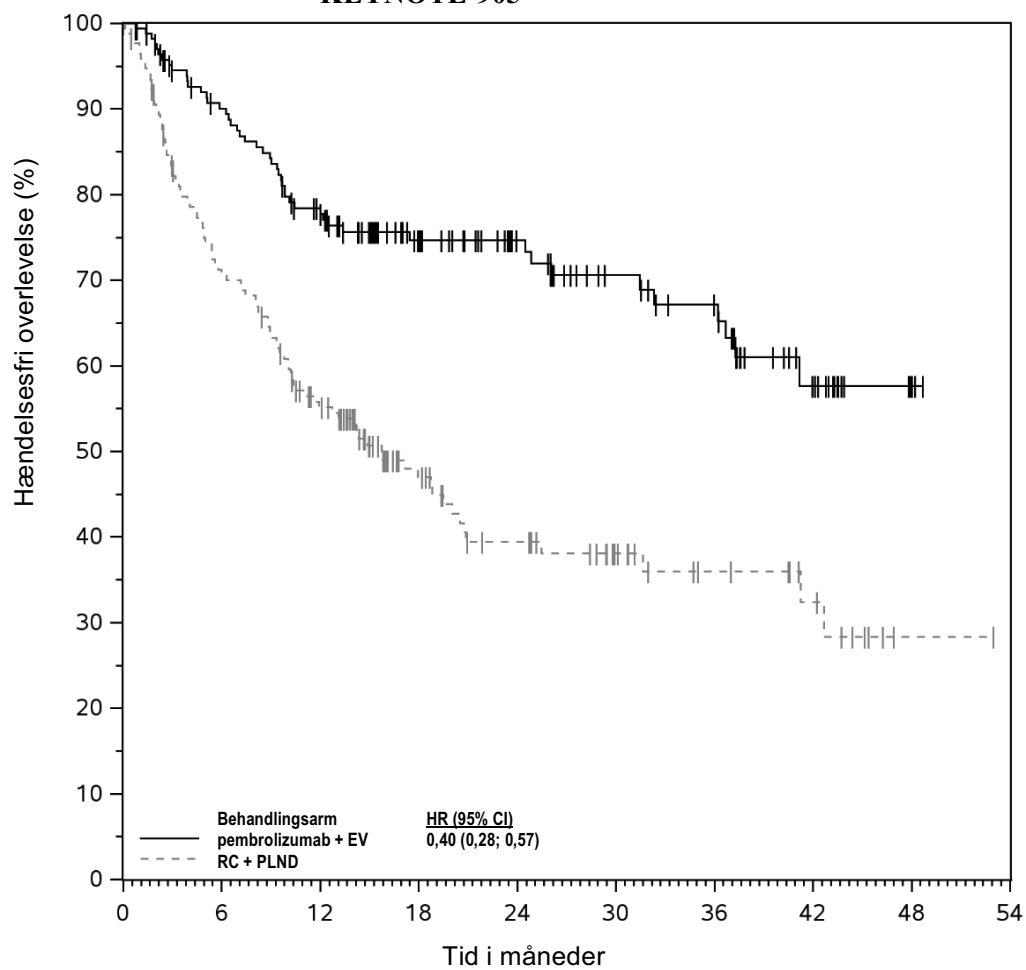
† Baseret på den stratificerede Cox regressionsmodel med Efrons *method of tie handling* med behandling som kovariat

‡ Baseret på stratificeret log rank-test

§ Baseret på den stratificerede Miettinen- og Nurminen-metode

NR = Ikke nået

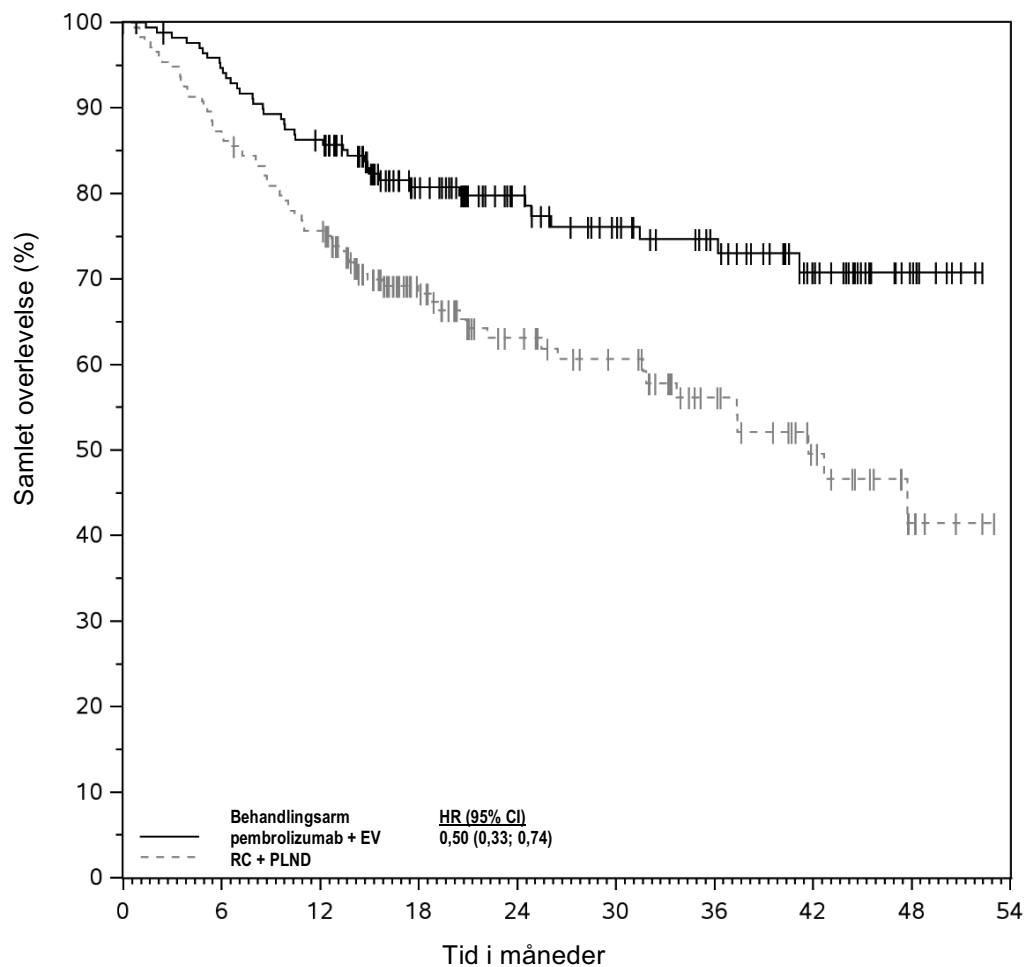
Figur 22: Kaplan-Meier-kurve for hændelsesfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-905



Antal i risikogruppe
Pembrolizumab + EV
RC + PLND

170	140	116	73	56	42	35	16	3	0
174	116	84	48	33	22	14	9	1	0

Figur 23: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-905



Antal i risikogruppe										
Pembrolizumab + EV	170	159	144	94	68	56	45	28	10	0
RC + PLND	174	150	130	75	54	45	30	18	6	0

KEYNOTE-A39: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling med enfortumab vedotin til førstelinjebehandling af ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom

Pembrolizumabs virkning i kombination med enfortumab vedotin blev undersøgt i KEYNOTE-A39, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 886 patienter med ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom. Patienter med autoimmun sygdom eller sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, aktive metastaser i centralnervesystemet, igangværende sensorisk eller motorisk neuropati af grad ≥ 2 , eller ukontrolleret diabetes defineret som hæmoglobin A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ eller HbA1c $\geq 7\%$ med associerede diabetessymptomer, pneumonitis, eller andre former for interstitiel lungesygdom, blev ekskluderet fra studiet. Patienter, som fik neoadjuverende kemoterapi, eller patienter, som fik adjuverende kemoterapi efter cystektomi, blev inkluderet i studiet, hvis recidiv forekom > 12 måneder efter afslutningen af behandlingen. Patienter blev anset for at være uegnede til behandling med cisplatin, hvis de havde mindst ét af følgende kriterier: glomerulær filtrationsrate 30-59 ml/min, ECOG-performance-status ≥ 2 , grad ≥ 2 høretab, eller NYHA-klasse III hjertesvigt. Patienter, som blev randomiseret til armen med gemcitabin og platinbaseret kemoterapi, fik lov til at få vedligeholdelsesbehandling med immunterapi. Randomiseringen blev stratificeret ud af cisplatin-egnethed (egnet eller uegnet), PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10 eller CPS < 10 bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen), og levermetastaser (tilstede eller fraværende). Patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme; al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion:

- Pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie.
- Gemcitabin 1.000 mg/m² på dag 1 og 8 og investigators valg af cisplatin 70 mg/m² eller carboplatin (AUC 4,5 eller 5 mg/ml/min i henhold til lokale retningslinjer) på dag 1 i hver 21-dages serie.

Behandling med pembrolizumab og enfortumab vedotin fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1, uacceptabel toksicitet, eller for pembrolizumab i maksimalt 35 serier (op til ca. 2 år). Vurdering af tumorstatus blev udført hver 9. uge i 18 måneder og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt 886 patienter med urotelialt karcinom var *baseline*-karakteristika: medianalder på 69 år; 77% mænd og 67% kausasiere. 95% havde M1-sygdom, og 5% havde M0-sygdom. 73% havde en primær tumor i de nedre urinveje og 27% i de øvre urinveje. 54% var egnede til behandling med cisplatin, 58% havde PD-L1 CPS ≥ 10 , og 72% havde viscerale metastaser, inklusive 22% med levermetastaser. 20% havde normal nyrefunktion, og henholdsvis 37%, 41% og 2% var karakteriseret ved let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. 97% havde ECOG-performance-status 0-1 og 3% havde ECOG-performance-status 2. 85% havde transitionel celle karcinom (TCC) histologi, 2% havde TCC med anden histologi og 6% havde TCC med planocellulær differentiering. 32% af patienterne i armen med gemcitabin og platinbaseret kemoterapi fik vedligeholdelsesbehandling med immunterapi.

De primære resultatmål var PFS baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1 og OS. De sekundære resultatmål var ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1 og tid til smerteprogession (*time to pain progression*, TTPP).

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS, PFS og ORR hos patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med enfortumab vedotin sammenlignet med patienter randomiseret til gemcitabin og platinbaseret kemoterapi.

Den mediane opfølgningstid for 442 patienter, der blev behandlet med pembrolizumab og enfortumab vedotin, var 17,3 måneder (interval: 0,3 til 37,2 måneder). De vigtigste effektresultater er opsummeret i tabel 26 og i figur 24 og 25.

Tabel 26: Effektfresultater i KEYNOTE-A39

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3 uge i kombination med Enfortumab vedotin n=442	Gemcitabin + platinbaseret kemoterapi med eller uden vedligeholdelsesbehandling med immunterapi n=444
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	133 (30%)	226 (51%)
Median i måneder (95% CI)	31,5 (25,4; NR)	16,1 (13,9; 18,3)
HR* (95% CI)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-værdi†	< 0,00001	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	223 (50%)	307 (69%)
Median i måneder (95% CI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
HR* (95% CI)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-værdi†	< 0,00001	
Objektiv responsrate‡		
ORR§ % (95% CI)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
p-værdi¶	< 0,00001	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	NR (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-regressionsmodel

† Tosidet p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

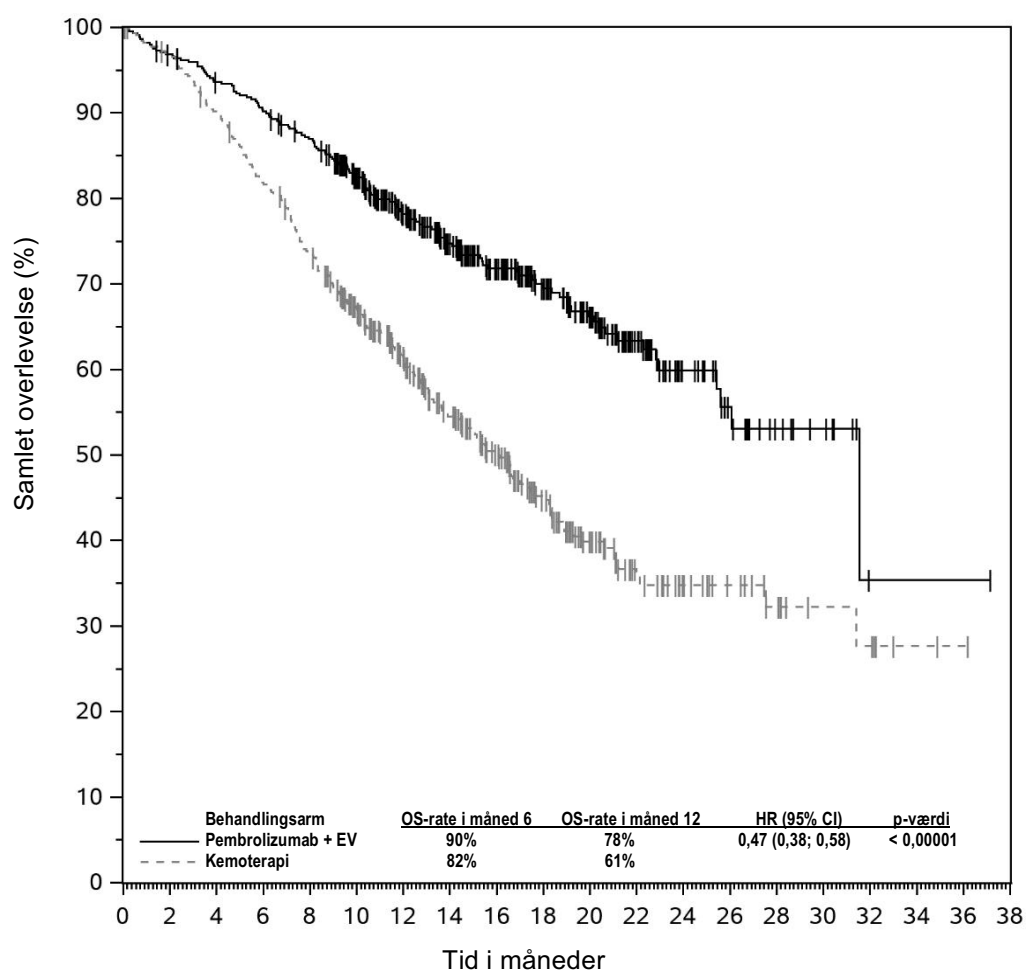
‡ Inkluderer kun patienter med målbar sygdom ved *baseline*

§ Baseret på patienter med bedst samlet respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

¶ Tosidet p-værdi baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-test stratificeret ud fra PD-L1-ekspression, cisplatin-egnethed og levermetastaser

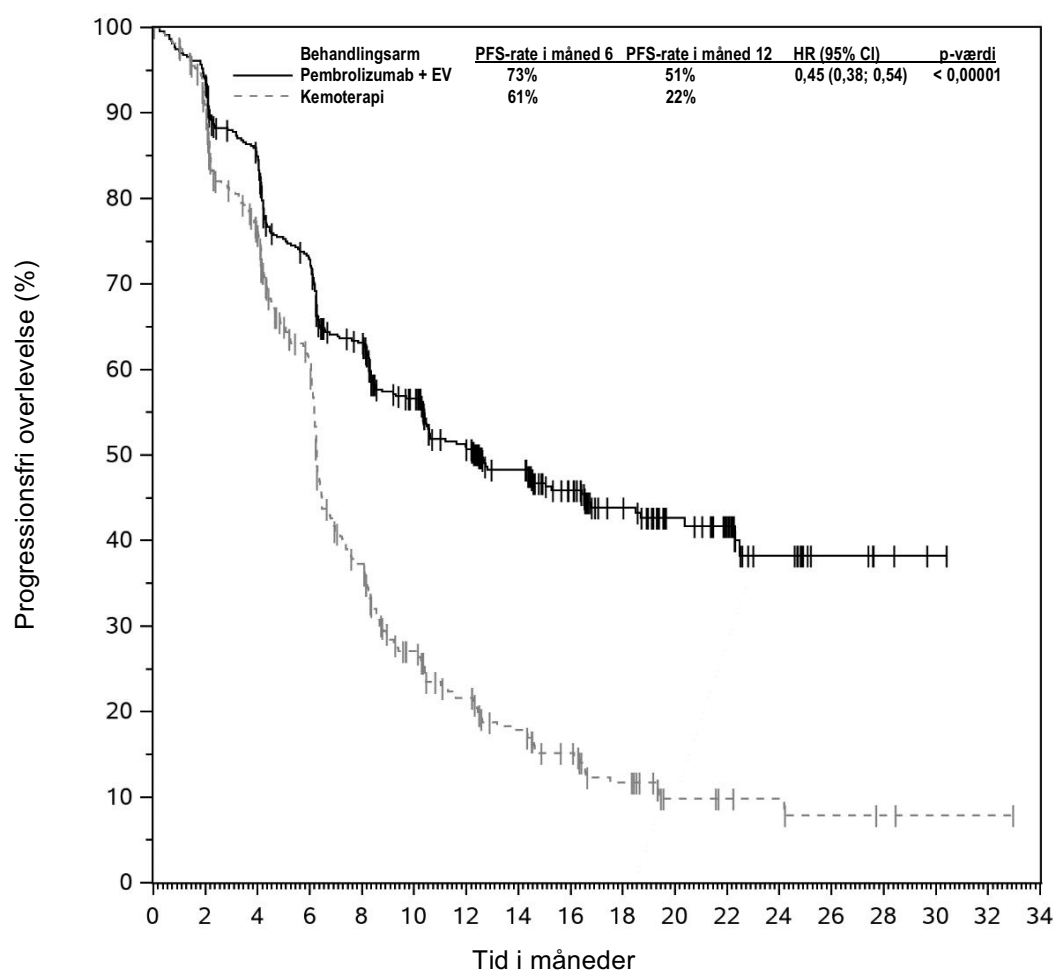
NR = Ikke nået

Figur 24: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i KEYNOTE-A39



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

Figur 25: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i KEYNOTE-A39



Antal i risikogruppe																			
Pembrolizumab + EV	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1	0		
Kemoterapi	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1	0	

KEYNOTE-045: Kontrolleret studie med patienter med urotelialt karcinom, som tidligere har fået platin-baseret kemoterapi

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i KEYNOTE-045, et åbent, randomiseret (1:1), kontrolleret multicenterstudie til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos patienter med sygdomsprogression ved eller efter platinbaseret kemoterapi. Patienterne skal have fået et *first line* platinbaseret regime for lokalt avanceret/metastatisk sygdom eller som neoadjuvant/adjuvant behandling med tilbagevenden/progression ≤ 12 måneder efter afsluttet behandling. Patienterne blev randomiseret (1:1) til at få pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=270) eller investigators valg af en hvilken som helst af følgende kemoterapi-regimer, der alle gives intravenøst hver 3. uge (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84) eller vinflunin 320 mg/m² (n=87). Patienterne blev behandlet med pembrolizumab indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Behandlingen kunne fortsætte efter sygdomsprogression, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator mente, at patienten havde en klinisk fordel. Patienter uden sygdomsprogression kunne behandles i op til 24 måneder. Patienter med autoimmun sygdom, en medicinsk tilstand som krævede behandling med immunsuppressiva, og patienter som tidligere havde fået mere end 2 omgange systemisk kemoterapi mod metastatisk urotelialt karcinom blev ekskluderet fra studiet. Patienter med ECOG-performance-status på 2 skulle have et hæmoglobinniveau på ≥ 10 g/dl, måtte ikke have levermetastaser og måtte have fået den sidste dosis af det seneste tidligere kemoterapieregime ≥ 3 måneder før inklusion. Vurdering af tumorstatus blev foretaget 9 uger efter første dosis, derefter hver 6. uge i det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 542 randomiserede patienter i KEYNOTE-045 var *baseline*-karakteristika følgende: median alder 66 år (interval: 26 til 88), 58% i alderen 65 år eller derover; 74% mænd; 72% hvide og 23% asiater; 56% havde ECOG-performance-status på 1, og 1% havde ECOG-performance-status på 2; og 96% havde M1 sygdom, og 4% havde M0 sygdom. 87% af patienterne havde viscerale metastaser, herunder 34% med levermetastaser. 86% havde en primær tumor i de nedre urinveje, og 14% havde en primær tumor i de øvre urinveje. 15% af patienterne havde sygdomsprogression efter tidligere platinbaseret neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi. 21% havde tidligere fået 2 systemiske regimer til behandling af metastaser. 76% af patienterne havde tidligere fået cisplatin, 23% havde tidligere fået carboplatin, og 1% var blevet behandlet med andre platinbaserede regimer.

De primære resultatomål var OS og PFS baseret på BICR i henhold til RECIST v 1.1. De sekundære resultatomål var ORR (baseret på BICR i henhold til RECIST v 1.1) og responsvarighed. I tabel 27 opsummeres de vigtigste effektresultater for ITT-populationen ved den endelige analyse. Kaplan-Meier-kurven baseret på den endelige analyse for OS er vist i figur 26. Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i OS og ORR for patienter, der var randomiseret til pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab og kemoterapi med hensyn til PFS.

Tabel 27: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uge hos patienter med urotelialt karcinom, der tidligere var blevet behandlet med kemoterapi i KEYNOTE-045

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=270	Kemoterapi n=272
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	200 (74%)	219 (81%)
HR* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-værdi [†]	< 0,001	
Median i måneder (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Antal (%) patienter med hændelse	233 (86%)	237 (87%)
HR* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-værdi [†]	0,313	
Median i måneder (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Objektiv responsrate[‡]		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-værdi [§]	< 0,001	
Komplet respons	9%	3%
Partielt respons	12%	8%
Stabil sygdom	17%	34%
Responsvarighed^{‡,¶}		
Median i måneder (interval)	Ikke nået (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Antal (% [#]) patienter med varighed ≥ 6 måneder	46 (84%)	8 (47%)
Antal (% [#]) patienter med varighed ≥ 12 måneder	35 (68%)	5 (35%)

* Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

[†] Baseret på stratificeret log rank-test

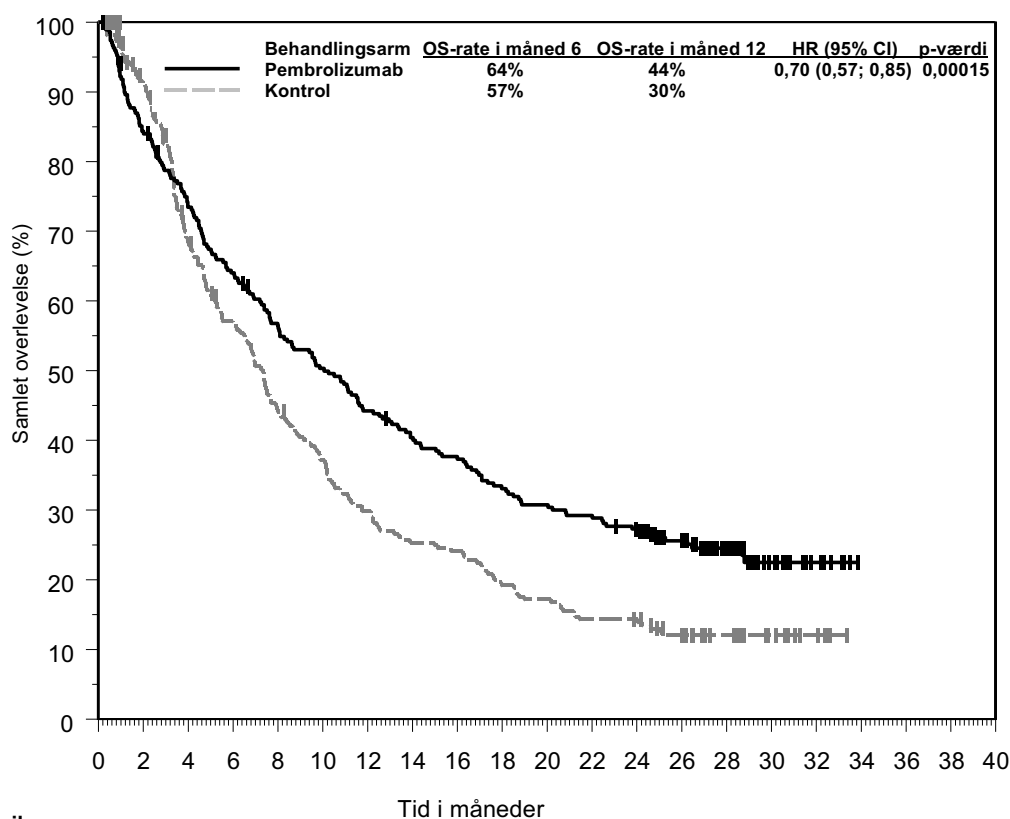
[‡] BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[§] Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden

[¶] Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

[#] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 26: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-045 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Der blev udført en analyse i KEYNOTE-045 hos patienter, der havde PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) versus kemoterapi: n=176 (65%)] eller ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) versus kemoterapi: n=90 (33%)] i både pembrolizumab- og kemoterapi-armene (se tabel 28).

Tabel 28: OS ved PD-L1-ekspression

PD-L1-ekspression	Pembrolizumab	Kemoterapi	
	OS ved PD-L1-ekspression		HR [†] (95% CI)
	Antal (%) patienter med hændelse*		
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

* Baseret på den endelige analyse

† Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi) baseret på stratificeret Cox proportional hazard-model

Patient-rapporterede oplysninger (PRO) blev vurderet i henhold til EORTC QLQ-C30. I EORTC QLQ-C30 global helbredstilstand/QoL sås en forlængelse af tiden til forværring hos patienter, der var blevet behandlet med pembrolizumab sammenlignet med investigators valg af kemoterapi (HR 0,70; 95% CI 0,55-0,90). I løbet af 15 ugers opfølgning opnåede patienter, der var blevet behandlet med pembrolizumab, en stabil global helbredstilstand/QoL, hvorimod de der var blevet behandlet med investigators valg af kemoterapi fik en nedgang i global helbredstilstand/QoL. Disse resultater skal fortolkes i konteksten af det åbne studiedesign og skal derfor fortolkes med forsigtighed.

KEYNOTE-052: Åbent studie med patienter med urotelialt karcinom, der er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-052, et åbent, multicenterstudie til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos patienter, som var uegnede til behandling med cisplatinbaseret kemoterapi. Patienterne fik pembrolizumab i doser på 200 mg hver 3. uge, indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Behandlingen kunne fortsætte efter progression, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator mente, at patienten havde en klinisk fordel. Patienter uden sygdomsprogression kunne behandles i op til 24 måneder. Patienter med autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget 9 uger efter første dosis, derefter hver 6. uge i det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 370 patienter med urotelialt karcinom, som var uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi var *baseline*-karakteristika følgende: median alder 74 år (82% i alderen 65 år eller derover); 77% mænd; og 89% hvide og 7% asiater. 88% havde M1-sygdom, og 12% havde M0-sygdom. 85% af patienterne havde viscerale metastaser, herunder 21% med levermetastaser. Årsager til cisplatin-uegnethed var: creatinin-clearance på < 60 ml/min (50%) ved *baseline*, ECOG-performance-status på 2 (32%), ECOG-performance-status på 2 og creatinin-clearance på < 60 ml/min (9%) ved *baseline* og andre (hjertesvigt klasse III, perifer neuropati grad 2 eller højere og høretab grad 2 eller højere; 9%). 90% af patienterne var behandlingsnaive, og 10% havde tidligere fået adjuvant eller neoadjuvant platinbaseret kemoterapi. 81% havde en primær tumor i den nederste del af urinvejene, og 19% havde en primær tumor i de øvre urinveje.

Det primære resultatmål var ORR baseret på BICR i henhold til RECIST 1.1. De sekundære resultatmål var responsvarighed, PFS og OS. I tabel 29 opsummeres de vigtigste effektresultater for studiepopulationen ved den endelige analyse på basis af en median opfølgningstid på 11,4 måneder (interval: 0,1; 41,2 måneder) for alle patienter.

Tabel 29: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uge hos patienter med urotelialt karcinom, der var uegnede til behandling med cisplatinbaseret kemoterapi i KEYNOTE-052

Endepunkt	n=370
Objektiv responsrate*	
ORR % (95% CI)	29% (24; 34)
Sygdomskontrolrate [†]	47%
Komplet respons	9%
Partielt respons	20%
Stabil sygdom	18%
Responsvarighed	
Median i måneder (interval)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% med varighed ≥ 6 måneder	81% [‡]
Tid til respons	
Median i måneder (interval)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Median i måneder (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
6-måneders PFS-rate	33%
12-måneders PFS-rate	22%
OS	
Median i måneder (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
6-måneders OS-rate	67%
12-måneders OS-rate	47%

* BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[†] Baseret på bedst respons for stabil sygdom eller bedre

[‡] Baseret på Kaplan-Meier-estimering; omfatter 84 patienter med 6 måneders respons eller længere

Der blev udført en analyse i KEYNOTE-052 hos patienter, som havde tumorer, der udtrykte PD-L1 med CPS < 10 (n=251; 68%) eller ≥ 10 (n=110; 30%) (se tabel 30). PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen.

Tabel 30: ORR og OS ved PD-L1-ekspression

Endepunkt	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Objektiv responsrate*		
ORR % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
OS		
Median i måneder (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12-måneders OS-rate	41%	61%

* BICR i henhold til RECIST 1.1

KEYNOTE-361 er et randomiseret, kontrolleret, åbent klinisk fase III-studie af pembrolizumab med eller uden platinbaseret kombineret kemoterapi (dvs. enten cisplatin eller carboplatin med gemcitabin) *versus* kemoterapi som førstelinjebehandling hos forsøgspersoner med avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom. Resultaterne fra KEYNOTE-361 for pembrolizumab i kombination med kemoterapi viste ikke en statistisk signifikant forbedring i PFS baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1 (HR 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p=0,0033), og OS (HR 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; p=0,0407) *versus* kemoterapi alene. I henhold til den præspecificerede hierarkiske rækkefølge for testning kunne der ikke udføres formel testning for statistisk signifikans af pembrolizumab *versus* kemoterapi. De vigtigste effektresultater for pembrolizumab som monoterapi hos de patienter, hvor investigator valgte carboplatin frem for cisplatin

som det bedst egnede valg af kemoterapi, var i overensstemmelse med resultaterne fra KEYNOTE-052. Effekresultaterne hos patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 , var sammenlignelige med resultaterne i den samlede population, hvor carboplatin blev valgt som kemoterapi. Se tabel 31 og figur 27 og 28.

Tabel 31: Respons på pembrolizumab 200 mg hver 3. uge eller kemoterapi hos patienter med tidligere ubehandlet urotelialt karcinom, hvor investigator valgte carboplatin frem for cisplatin som det bedst egnede valg af kemoterapi i KEYNOTE-361

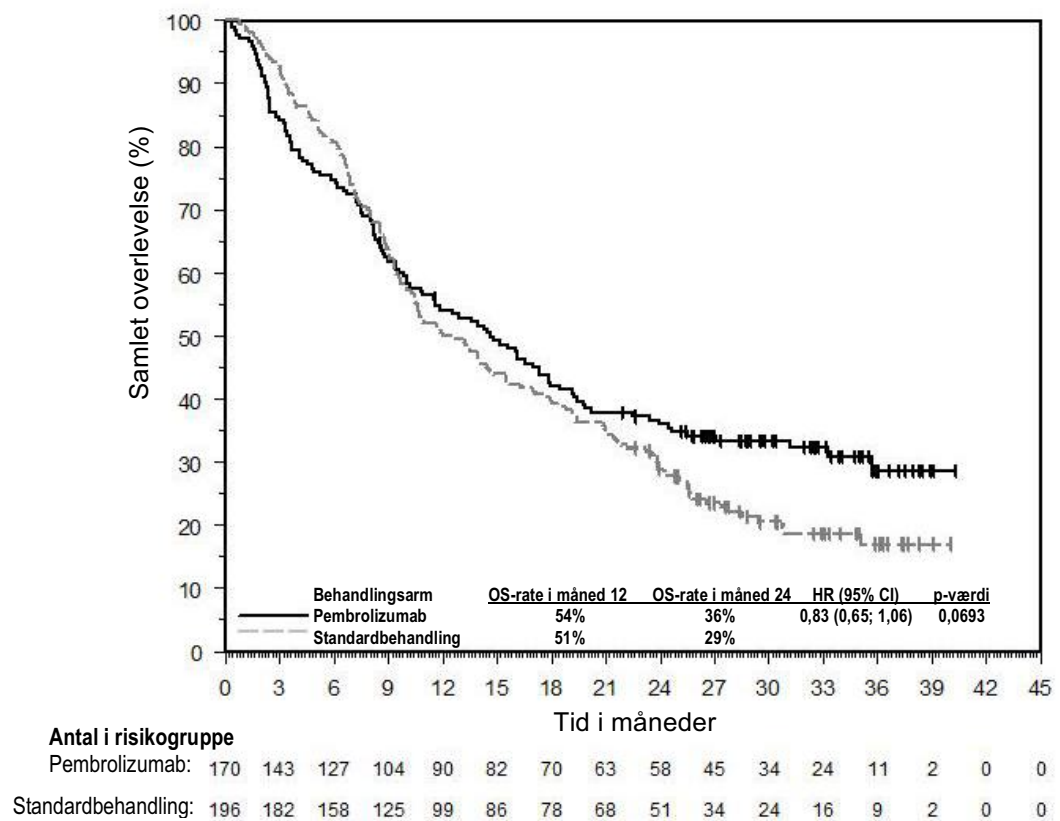
Endepunkt	Pembrolizumab n=170	Kemoterapi n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Kemoterapi CPS ≥ 10 n=89
Objektiv responstrate*				
ORR % (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Komplet respons	10%	11%	12%	18%
Partielt respons	18%	31%	18%	28%
Responsvarighed*				
Median i måneder (interval)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% med varighed ≥ 12 måneder [†]	57%	30%	63%	38%
PFS*				
Median i måneder (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)
12-måneders PFS-rate	25%	24%	26%	31%
OS				
Median i måneder (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)
12-måneders OS-rate	54%	51%	57%	54%

* BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

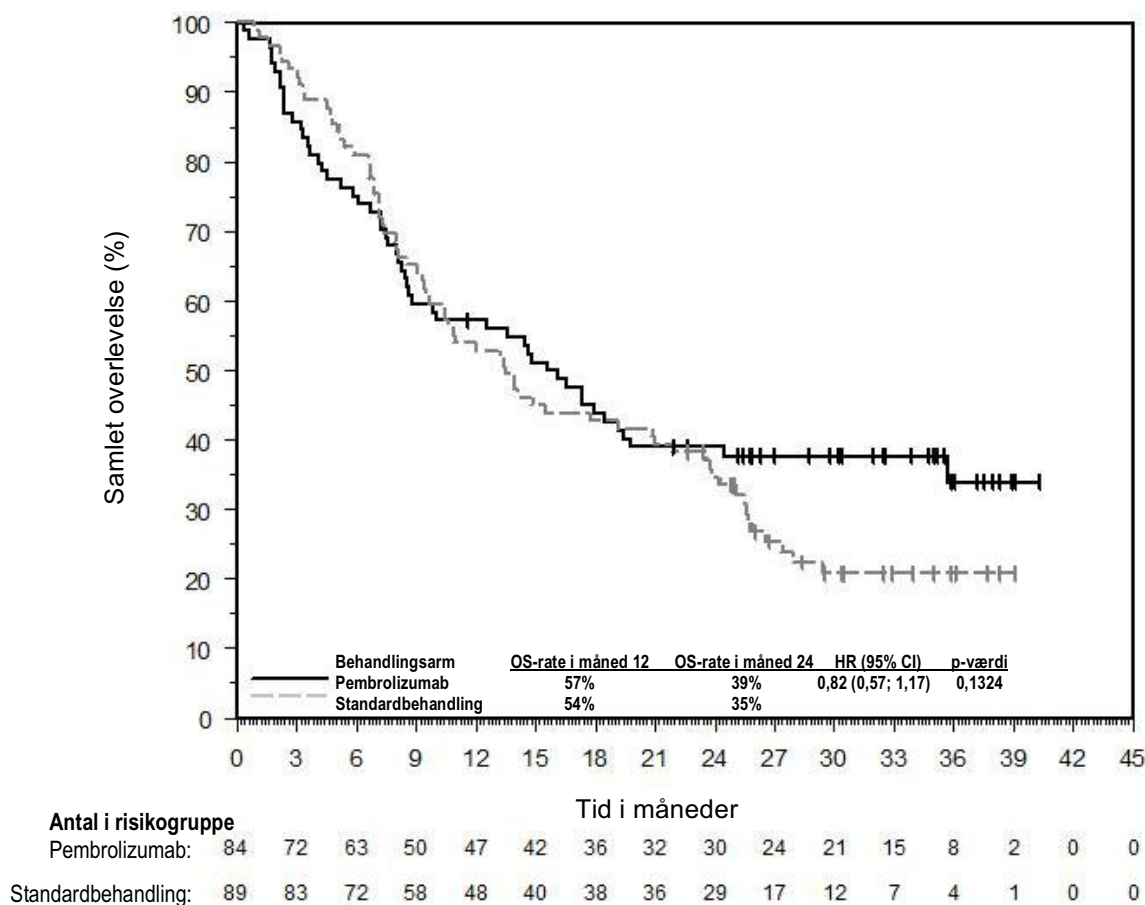
[†] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

NR = Ikke nået

Figur 27: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-361 (*intent to treat*-population, valg af carboplatin)



Figur 28: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-361 (patienter med PD-L1-ekspression CPS ≥ 10 , *intent to treat*-population, valg af carboplatin)



Planocellulært hoved-hals karcinom

KEYNOTE-689: Kontrolleret studie med neoadjuverende og adjuverende behandling af patienter med resektabelt lokalt avanceret HNSCC

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-689, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie udført hos 714 patienter med resektabelt lokalt avanceret (stadium III-IVA) HNSCC. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for 2 år efter behandling eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra primært tumorsted (mundsvælget (oropharynx)/mundhulen *versus* struben (larynx) *versus* strubesvælget (hypopharynx), tumorstadium i henhold til AJCC, 8. udgave (III *versus* IVA) and PD-L1-status (TPS $\geq 50\%$ *versus* TPS $< 50\%$).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til et af følgende behandlingsarme:

- Behandlingsarm A: Neoadjuverende pembrolizumab 200 mg i 2 serier forud for kirurgisk resektion. Inden for 6 uger efter operationen, pembrolizumab 200 mg i 3 serier i kombination med enten strålebehandling + 3 serier af samtidig cisplatin 100 mg/m² hver 3. uge for patienter med højrisiko patologiske egenskaber efter operation eller strålebehandling alene for patienter uden højrisiko patologiske egenskaber efter operation. Dette blev efterfulgt af pembrolizumab 200 mg hver 3. uge i op til 12 serier.
- Behandlingsarm B: Ingen neoadjuverende behandling forud for operation. Inden for 6 uger efter operationen, enten strålebehandling + 3 af serier samtidig cisplatin 100 mg/m² hver 3. uge for patienter med højrisiko patologiske egenskaber efter operation eller strålebehandling alene for patienter uden højrisiko patologiske egenskaber efter operation.

Højrisiko patologiske egenskaber er defineret som tegn på positiv kirurgisk margin eller ekstranodal forlængelse efter kirurgisk resektion.

Behandlingen med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 baseret på BICR-vurdering, indtil afslutning af behandlingen (17 serier), sygdomsprogression, der udelukkede definitiv operation, sygdomsrecidiv i den adjuverende fase, sygdomsprogression for de patienter, som ikke fik foretaget en operation eller havde inkomplet resektion og indtrådte i den adjuverende fase, eller uacceptabel toksicitet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget forud for operation ved uge 6 i den neoadjuverende fase. Efter starten på den adjuverende fase blev vurdering af tumorstatus foretaget 12 uger efter afslutningen af RT ± cisplatin-behandling og herefter hver 3. måned indtil slutningen af år 3; efterfølgende hver 6. måned op til slutningen af år 5. I arm A havde 89% af patienterne fået foretaget en operation sammenlignet med 88% i arm B. I arm A fik 29% af patienterne cisplatin plus strålebehandling og 46% fik strålebehandling alene. I arm B fik 40% af patienterne cisplatin plus strålebehandling og 39% fik strålebehandling alene.

Blandt de 714 patienter i KEYNOTE-689 havde 682 (96%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for disse 682 patienter var: medianalder på 60 år (interval: 22 til 87), 33% i alderen 65 år eller derover; 79% mænd; 78% kaukasiere, 13% asiater og 2,5% sorte; 43% med ECOG-performance-status 1 og 79% var tidligere/nuværende rygere. 4% af patienternes tumorer var HPV-positive, og 26% havde sygdom i stadie III, 74% havde sygdom i stadie IVA.

Det primære resultatmål var EFS baseret på BICR-vurdering defineret som tiden fra randomisering til første forekomst af en eller flere af følgende hændelser: sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, lokal eller fjern sygdomsprogression eller sygdomsrecidiv eller død uanset årsag. Anden primær malign sygdom blev ikke betragtet som en hændelse. Yderligere resultatmål var mPR som vurderet ved BIPR, OS, og pCR som vurderet ved BIPR.

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i EFS (HR 0,73; 95% CI: 0,58; 0,92; p-værdi 0,00411) hos patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin sammenlignet med patienter randomiseret til strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin ved den første præspecificerede interimanalyse i den samlede population. OS blev ikke vurderet formelt ved interimanalysen. I tabel 32 opsummeres de vigtigste effektresultater for den præspecificerede subgruppe af patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 med en median opfølgningstid på 27,0 måneder (interval: 0,5 til 66,5 måneder). Figur 29 og 30 viser Kaplan-Meier-kurver for EFS og OS.

Tabel 32: Effektræsultater i KEYNOTE-689 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge med RT med eller uden cisplatin n=347	RT med eller uden cisplatin n=335
EFS		
Antal (%) patienter med hændelse	128 (37%)	156 (47%)
Median i måneder* (95% CI)	59,7 (37,9; NR)	29,6 (19,5; 41,9)
HR [†] (95% CI)	0,70 (0,55; 0,89)	
p-værdi [‡]	0,00140	
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	106 (31%)	128 (38%)
Median i måneder* (95% CI)	NR (NR; NR)	61,8 (49,2; NR)
HR [†] (95% CI)	0,72 (0,56; 0,94)	

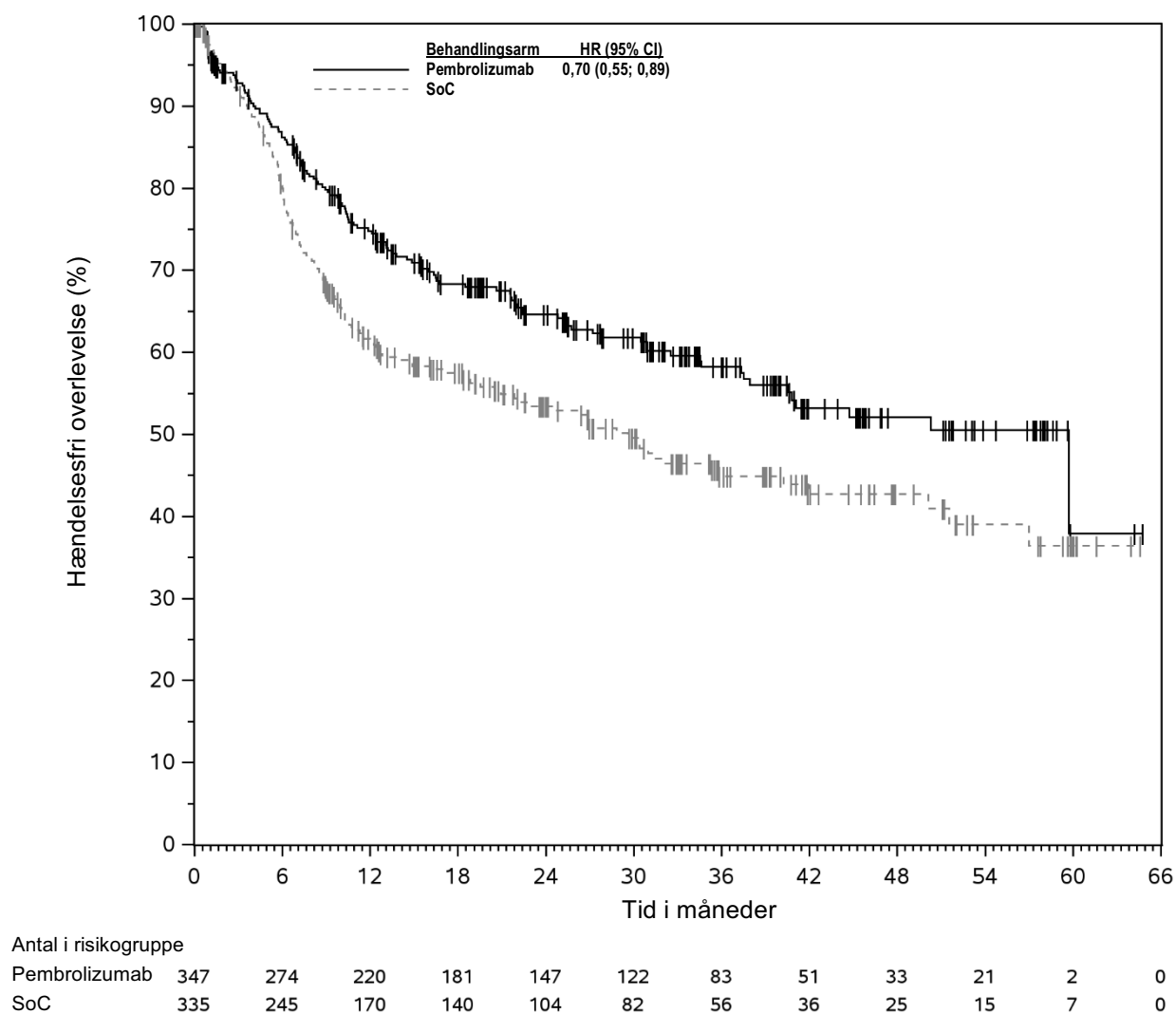
* Fra produktgrænsemotoden (*product-limit method*) (Kaplan-Meier) for censurerede data

[†] Baseret på Cox regressionsmodel med Efrons *method of tie handling* med behandling som kovariat stratificeret ud fra primært tumorsted og tumorstadiet

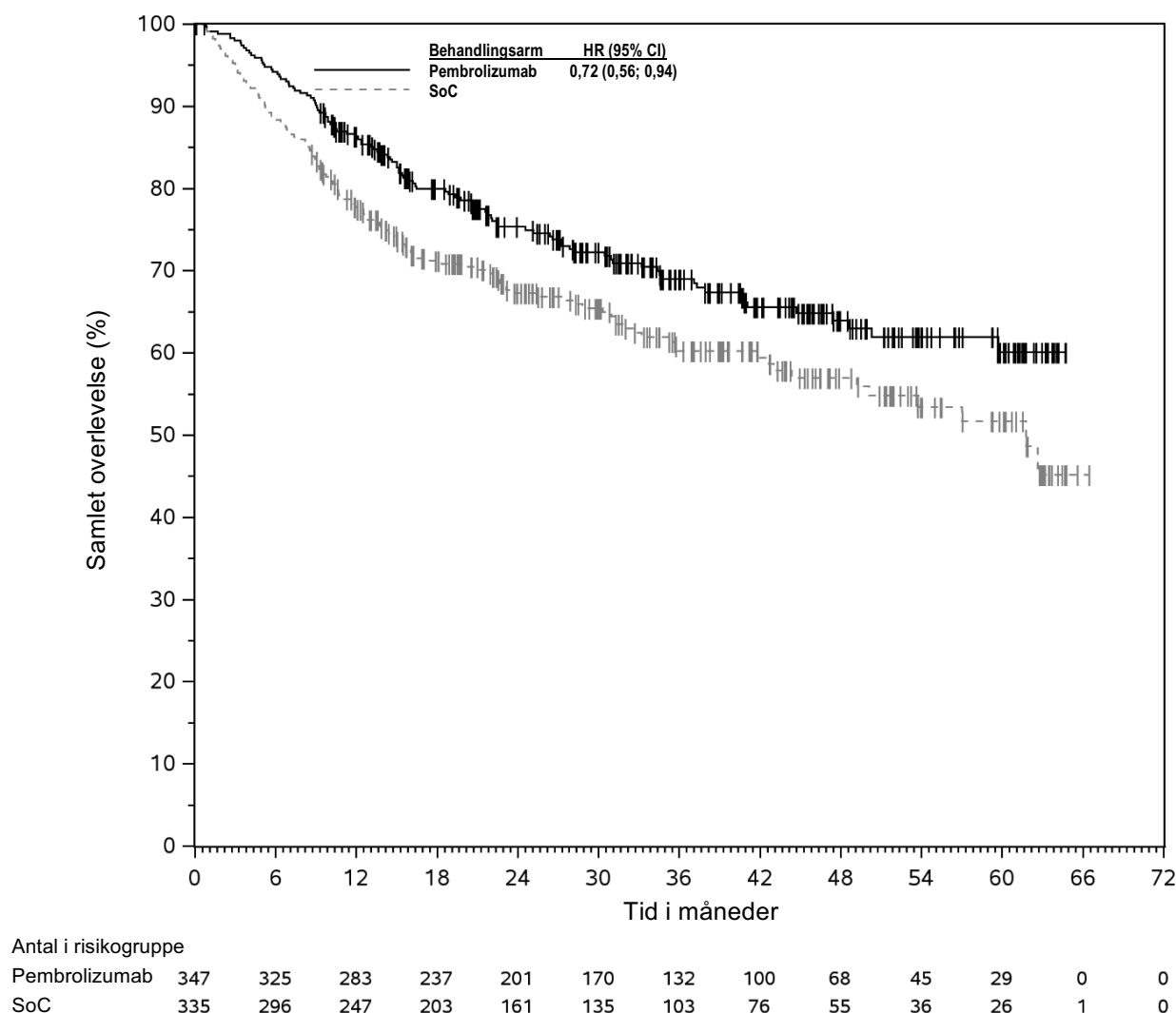
[‡] Ensidede p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra primært tumorsted og tumorstadiet: Sammenlignet med en ensidede p-værdigrænse på 0,0124

NR = ikke nået

Figur 29: Kaplan-Meier-kurve for hændelsesfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-689 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)



Figur 30: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-689 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-048: Kontrolleret studie med monoterapi og kombinationsbehandling hos behandlingsnaive HNSCC-patienter i behandling for recidiverende eller metastatisk sygdom

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-048, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med histologisk bekræftet metastatisk eller recidiverende HNSCC i mundhulen, svælget (farynx) eller struben (larynx), som ikke tidligere havde fået systemisk behandling for recidiverende eller metastatisk sygdom, og som blev anset for at være uhelbredeligt med lokal behandling. Patienter med nasofaryngealt karcinom, aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra PD-L1-tumorekspression (TPS $\geq 50\%$ eller $< 50\%$), HPV-status (positiv eller negativ) og ECOG-performance-status (0 versus 1). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge.
- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge, carboplatin AUC 5 mg/ml/min hver 3. uge eller cisplatin 100 mg/m² hver 3. uge, og 5-FU 1.000 mg/m²/dag kontinuerligt i 4 dage hver 3. uge (maksimalt 6 serier med platinbaseret behandling og 5-FU).
- Cetuximab 400 mg/m² støddosis og herefter 250 mg/m² en gang ugentligt, carboplatin AUC 5 mg/ml/min hver 3. uge eller cisplatin 100 mg/m² hver 3. uge, og 5-FU 1 000 mg/m²/dag kontinuerligt i 4 dage hver 3. uge (maksimalt 6 serier med platinbaseret behandling og 5-FU).

Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST 1.1 efter investigators vurdering, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Administration af

pembrolizumab var tilladt efter sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at patienten havde en klinisk fordel. Vurdering af tumorstatus blev foretaget i uge 9 og herefter hver 6. uge i løbet af det første år, og efterfølgende hver 9. uge til og med måned 24.

Blandt de 882 patienter i KEYNOTE-048, havde 754 (85%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for disse 754 patienter inkluderede: medianalder på 61 år (interval: 20 til 94); 36% i alderen 65 år eller derover; 82% mænd; 74% kaukasiere og 19% asiater; 61% med ECOG-performance-status 1; og 77% tidligere/nuværende rygere. Sygdomskarakteristika var: 21% HPV-positiv og 95% havde sygdom i stadie IV (stadie IVa 21%, stadie IVb 6% og stadie IVc 69%).

De primære resultatmål var OS og PFS (BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS for alle patienter, som var randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med standardbehandling (HR: 0,72; 95% CI 0,60-0,87), og hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 CPS ≥ 1 , som var randomiseret til pembrolizumab som monoterapi sammenlignet med standardbehandling. I tabel 33 og 34 opsummeres de vigtigste effektresultater for pembrolizumab hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 i KEYNOTE-048 ved den endelige analyse udført med en median opfølgningstid på 13 måneder for pembrolizumab i kombination med kemoterapi og med en median opfølgningstid på 11,5 måneder for pembrolizumab som monoterapi. Kaplan-Meier-kurver for OS baseret på den endelige analyse er vist i figur 31 og 32.

Tabel 33: Effektresultater for pembrolizumab plus kemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi + 5-FU n=242	Standardbehandling* n=235
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	177 (73%)	213 (91%)
Median i måneder (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
HR [†] (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-værdi [‡]	0,00002	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	212 (88%)	221 (94%)
Median i måneder (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
HR [†] (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-værdi [‡]	0,03697	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Komplet respons	7%	3%
Partielt respons	30%	33%
p-værdi [¶]	0,4586	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% med varighed ≥ 6 måneder	54%	34%

* Cetuximab, platinbaseret behandling og 5-FU

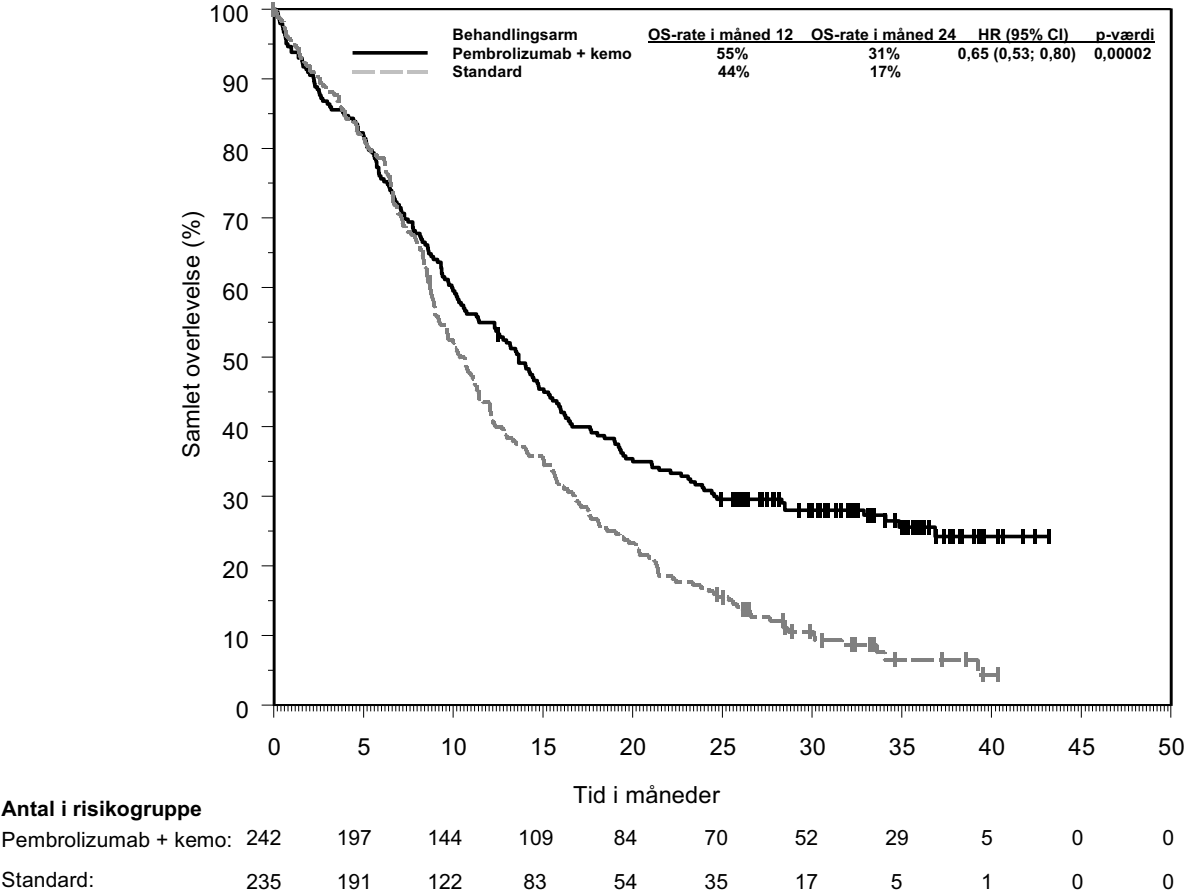
[†] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Baseret på stratificeret log rank-test

[§] Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

[¶] Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra ECOG (0 *versus* 1), HPV-status (positiv *versus* negativ) og PD-L1-status (markant positiv *versus* ikke markant positiv)

Figur 31: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse for pembrolizumab plus kemoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)



Tabel 34: Effektræsultater for pembrolizumab som monoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab n=257	Standardbehandling* n=255
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	197 (77%)	229 (90%)
Median i måneder (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
HR [†] (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-værdi [‡]	0,00133	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	228 (89%)	237 (93%)
Median i måneder (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
HR [†] (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-værdi [‡]	0,89580	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Komplet respons	5%	3%
Partielt respons	14%	32%
p-værdi [¶]	1,0000	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% med varighed ≥ 6 måneder	81%	36%

* Cetuximab, platinbaseret behandling og 5-FU

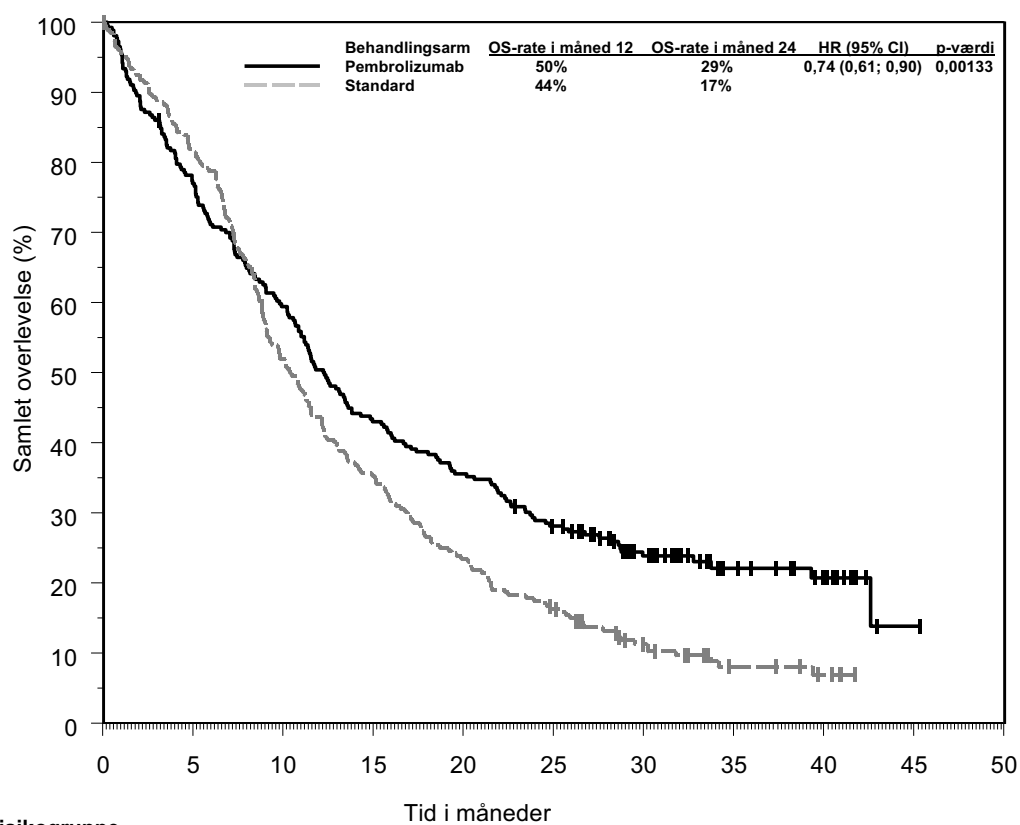
† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

‡ Baseret på stratificeret log rank-test

§ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

¶ Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra ECOG (0 *versus* 1), HPV-status (positiv *versus* negativ) og PD-L1-status (markant positiv *versus* ikke markant positiv)

Figur 32: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse for pembrolizumab som monoterapi i KEYNOTE-048 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)



Antal i risikogruppe		Tid i måneder									
Pembrolizumab: 257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0	
Standard: 255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0	

Der blev udført en analyse i KEYNOTE-048 hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 CPS ≥ 20 [pembrolizumab plus kemoterapi: n=126 (49%) *versus* standardbehandling: n=110 (43%) og pembrolizumab som monoterapi: n=133 (52%) *versus* standardbehandling: n=122 (48%)] (se tabel 35).

Tabel 35: Effekresultater for pembrolizumab plus kemoterapi og pembrolizumab som monoterapi ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi + 5-FU n=126	Standard- behandling* n=110	Pembrolizumab- monoterapi n=133	Standard- behandling* n=122
OS				
Antal (%) patienter med hændelse	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Median i måneder (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)
HR [†] (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-værdi [‡]	0,00044		0,00010	
OS-rate i måned 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)
OS-rate i måned 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)
OS-rate i måned 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)
PFS				
Antal (%) patienter med hændelse	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Median i måneder (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)
HR [†] (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-værdi [‡]	0,02951		0,46791	
PFS-rate i måned 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)
PFS-rate i måned 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)
PFS-rate i måned 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)
Objektiv responsrate				
ORR [§] % (95% CI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Responsvarighed				
Antal patienter med respons	54	42	31	44
Median i måneder (interval)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuximab, platinbaseret behandling og 5-FU

† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

‡ Baseret på stratificeret log rank-test

§ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

Der blev udført en eksploratorisk subgruppeanalyse i KEYNOTE-048 hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 CPS ≥ 1 til < 20 [pembrolizumab plus kemoterapi: n=116 (45%) *versus* standardbehandling: n=125 (49%) og pembrolizumab som monoterapi: n=124 (48%) *versus* standardbehandling: n=133 (52%)] (se tabel 36).

Tabel 36: Effekresultater for pembrolizumab plus kemoterapi og pembrolizumab som monoterapi ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 til < 20)

Endepunkt	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi + 5-FU n=116	Standard- behandling* n=125	Pembrolizumab- monoterapi n=124	Standard- behandling* n=133
OS				
Antal (%) patienter med hændelse	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Median i måneder (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)
HR [†] (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS-rate i måned 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)
OS-rate i måned 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)
OS-rate i måned 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)
PFS				
Antal (%) patienter med hændelse	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Median i måneder (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)
HR [†] (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS-rate i måned 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)
PFS-rate i måned 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)
PFS-rate i måned 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)
Objektiv responsrate				
ORR [‡] % (95% CI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Responsvarighed				
Antal patienter med respons	34	42	18	45
Median i måneder (interval)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platinbaseret behandling og 5-FU

[†] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons
NR = Ikke nået

KEYNOTE-040: Kontrolleret studie med HNSCC-patienter, som tidligere har været behandlet med platinbaseret kemoterapi

Pembrolizumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i KEYNOTE-040, et åbent, randomiseret, kontrolleret multicenterstudie til behandling af histologisk bekræftet recidiverende eller metastatisk HNSCC i mundhulen, svælget (farynx) eller struben (larynx) hos patienter, som havde sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi administreret til behandling af recidiverende eller metastatisk HNSCC eller efter platinbaseret kemoterapi administreret som en del af induktionsbehandling, samtidig behandling eller adjuverende behandling, og som ikke var modtagelige for lokal kurativt intenderet behandling. Patienterne blev stratificeret ud fra PD-L1-tumorekspression (TPS $\geq 50\%$), HPV-status og ECOG-performance-status og blev herefter randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=247) eller en af tre standardbehandlinger (n=248): methotrexat 40 mg/m² en gang ugentligt (n=64), docetaxel 75 mg/m² en gang hver 3. uge (n=99) eller cetuximab 400 mg/m² støddosis og herefter 250 mg/m² en gang ugentligt (n=71). Behandlingen kunne fortsætte efter sygdomsprogression, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at

patienten havde en klinisk fordel. Patienter med nasofaryngealt karcinom, aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, eller som tidligere havde fået 3 eller flere systemiske regimer til behandling af recidiverende og/eller metastatisk HNSCC, blev ekskluderet fra studiet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget i uge 9, herefter hver 6. uge til og med uge 52, og efterfølgende hver 9. uge til og med måned 24.

Blandt de 495 patienter i KEYNOTE-040 havde 129 (26%) tumorer, der udtrykte PD-L1 med TPS $\geq$ 50%. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for disse 129 patienter inkluderede: medianalder 62 år (40% i alderen 65 år eller derover); 81% mænd; 78% kaukasiere, 11% asiater og 2% sorte; henholdsvis 23% og 77% havde ECOG-performance-status på 0 eller 1; og 19% havde HPV-positive tumorer. 67% af patienterne havde M1-sygdom og størstedelen havde sygdom i stadie IV (stadie IV 32%, stadie IVa 14%, stadie IVb 4% og stadie IVc 44%). 16% havde sygdomsprogression efter platinbaseret neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi, og 84% havde tidligere fået 1-2 systemiske regimer for metastatisk sygdom.

Det primære resultatmål var OS i ITT-populationen. Den initiale analyse resulterede i en HR for OS på 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) med ensidet p-værdi på 0,0316. Den mediane OS var 8,4 måneder for pembrolizumab sammenlignet med 7,1 måneder for standardbehandling. I tabel 37 opsummeres de vigtigste effektresultater for populationen med TPS $\geq$ 50%. Kaplan-Meier-kurver for OS for populationen med TPS $\geq$ 50% er vist i figur 33.

Tabel 37: Effekt af pembrolizumab 200 mg hver 3. uge hos HNSCC-patienter med TPS $\geq$ 50%, som tidligere har været behandlet med platinbaseret kemoterapi i KEYNOTE-040

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=64	Standardbehandling* n=65
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	41 (64%)	56 (86%)
HR [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-værdi [‡]	0,001	
Median i måneder (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Antal (%) patienter med hændelse	52 (81%)	58 (89%)
HR [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-værdi [‡]	0,003	
Median i måneder (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
6-måneders rate (%) (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objektiv responsrate[§]		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-værdi [¶]	0,0009	
Komplet respons	5%	2%
Partielt respons	22%	8%
Stabil sygdom	23%	23%
Responsvarighed^{§,#}		
Median i måneder (interval)	Ikke nået (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Antal (% ^b) patienter med varighed $\geq$ 6 måneder	9 (66%)	2 (50%)

* Methotrexat, docetaxel eller cetuximab

[†] Hazard ratio (pembrolizumab sammenlignet med standardbehandling) baseret på stratificeret Cox *proportional hazard*-model

[‡] Ensidede p-værdi baseret på log rank-test

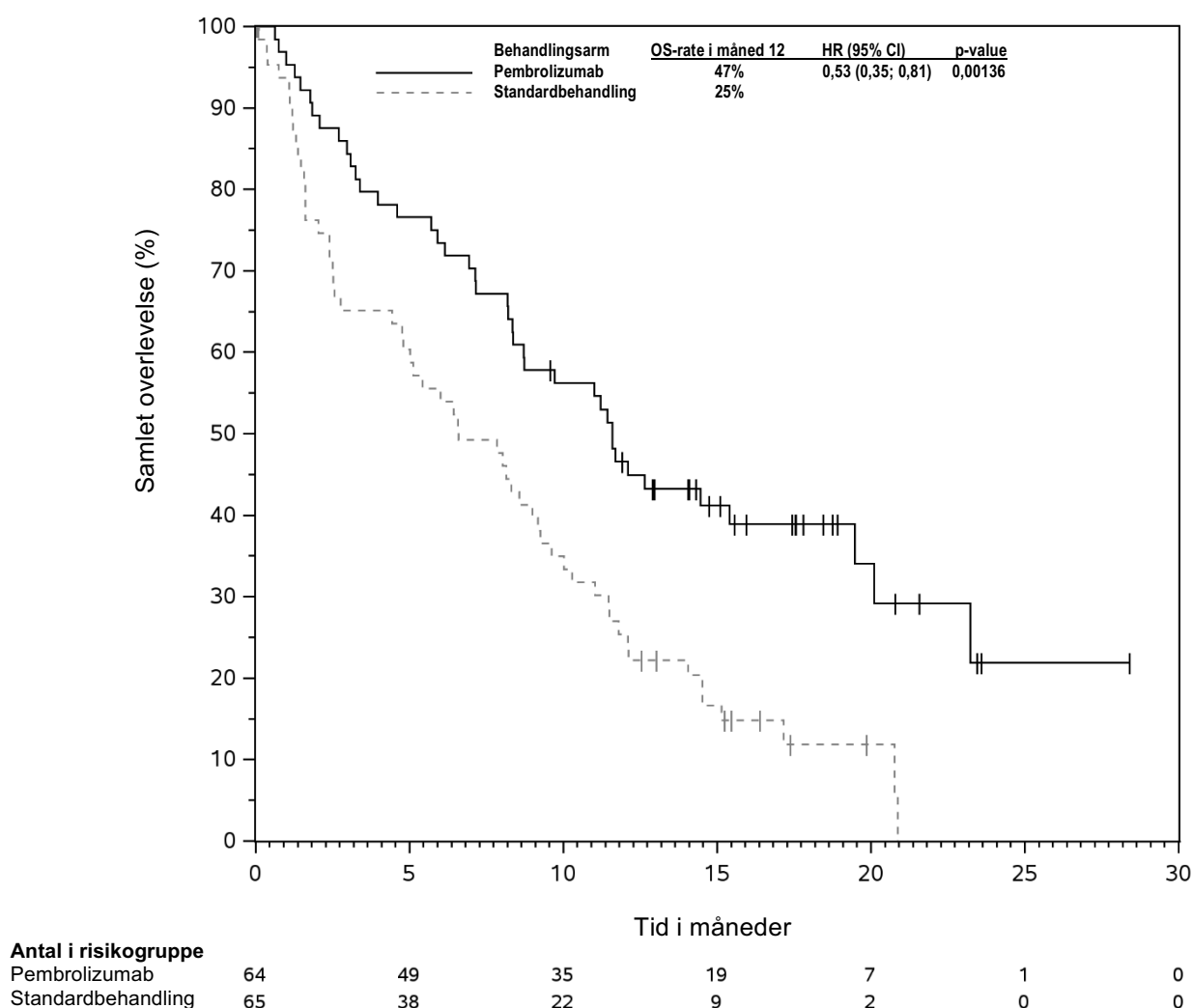
[§] BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[¶] Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden

[#] Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

^b Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 33: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse for hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (TPS $\geq$ 50%) i KEYNOTE-040



Renalcellekarcinom

KEYNOTE-426: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling med axitinib hos behandlingsnaive RCC-patienter

Pembrolizumabs virkning i kombination med axitinib blev undersøgt i KEYNOTE-426, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med avanceret RCC med en clearcelle-komponent, uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus og risikogruppekategorier i henhold til IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*). Patienter med autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede immunsuppression, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra risikokategorier (lav risiko *versus* intermediær risiko *versus* høj risiko) og geografisk område (Nordamerika *versus* Vesteuropa *versus* resten af verden). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge i kombination med axitinib 5 mg oralt, to gange dagligt. Hos patienter, som tålte axitinib 5 mg to gange dagligt i 2 konsekutive behandlingsserier (dvs. 6 uger) uden > grad 2 behandlingsrelaterede bivirkninger ved axitinib og som havde et velkontrolleret blodtryk på $\leq$ 150/90 mm Hg, var det tilladt at øge dosis af axitinib til 7 mg to gange dagligt. Det var tilladt at øge dosis af axitinib til 10 mg to gange dagligt ud fra de samme kriterier. Axitinib kunne pauseres eller reduceres til 3 mg to gange dagligt og efterfølgende til 2 mg to gange dagligt med henblik på at behandle toksicitet.
- sunitinib 50 mg oralt, en gang dagligt i 4 uger og herefter stop af behandling i 2 uger.

Behandlingen med pembrolizumab og axitinib fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 baseret på BICR-vurdering eller bekræftet af investigator, uacceptabel toksicitet, eller for for pembrolizumab, i højst 24 måneder. Administration af pembrolizumab og axitinib var tilladt efter sygdomsprogression i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator mente, at patienten havde en klinisk fordel. Der blev foretaget vurdering af tumorstatus ved *baseline*, efter randomiseringen i uge 12, herefter hver 6. uge indtil uge 54, og herefter hver 12. uge.

Der blev randomiseret i alt 861 patienter. Karakteristika for studiepopulationen var: medianalder på 62 år (interval: 26 til 90); 38% i alderen 65 år eller derover; 73% mænd; 79% kaukasiere og 16% asiater; 80% havde en Karnofsky Performance-Score (KPS) på 90-100, og 20% havde en KPS på 70-80; patientfordelingen ifølge IMDC-risikokategorier var 31% lav risiko, 56% intermediær risiko og 13% høj risiko.

De primære resultatomål var OS og PFS (baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; p-værdi = 0,00005) og PFS (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; p-værdi = 0,00012) for de patienter, som blev randomiseret til armen med kombinationsbehandling med pembrolizumab sammenlignet med sunitinib ved dets præspecificerede interimanalyse. I tabel 38 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 34 og 35 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 37,7 måneder.

Tabel 38: Effekresultater i KEYNOTE-426

Endepunkt	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	193 (45%)	225 (52%)
Median i måneder (95% CI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
HR* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-værdi†	0,00062	
PFS‡		
Antal (%) patienter med hændelse	286 (66%)	301 (70%)
Median i måneder (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
HR* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-værdi†	< 0,00001	
Objektiv responsrate		
ORR§ % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Komplet respons	10%	3%
Partielt respons	50%	36%
p-værdi¶	< 0,0001	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Antal (%)# patienter med varighed ≥ 30 måneder	87 (45%)	29 (32%)

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

† Nominel p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

‡ BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

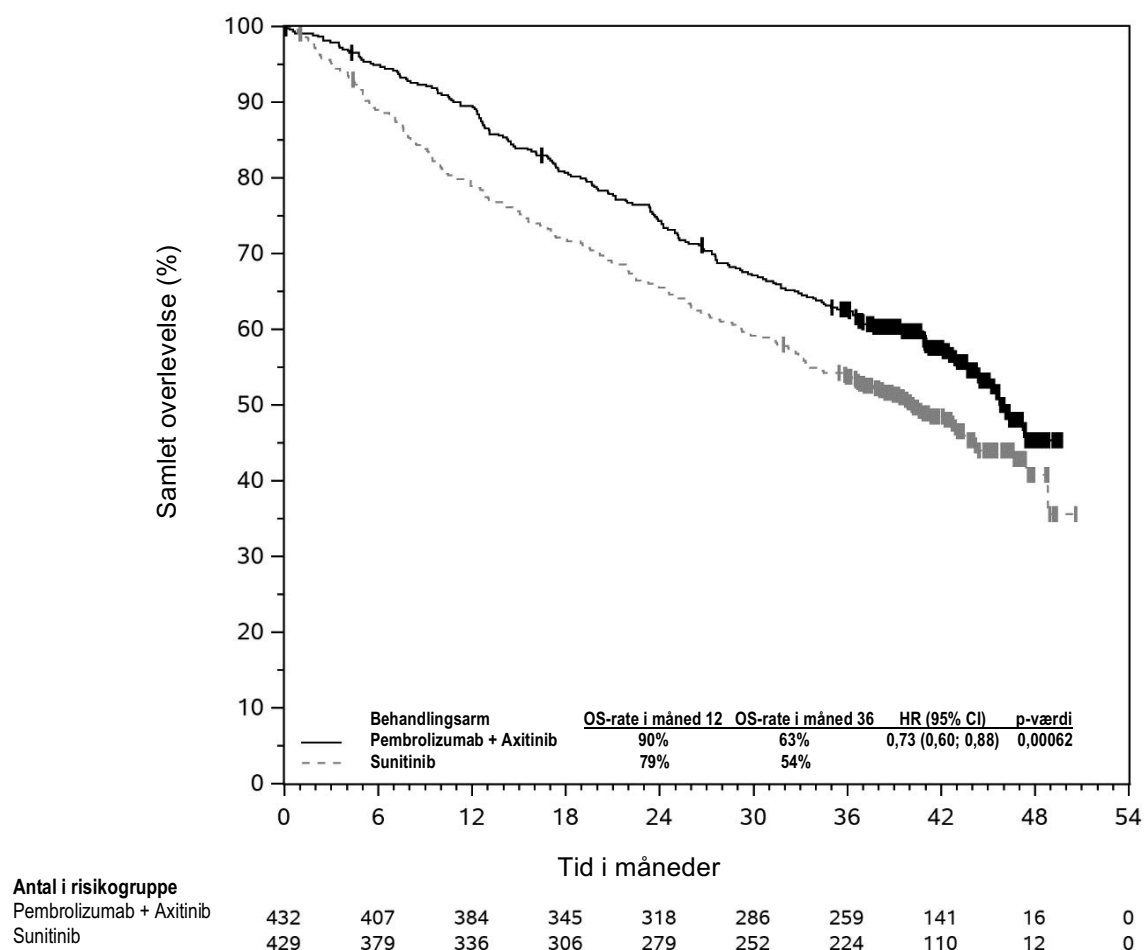
§ Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

¶ Nominel p-værdi baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra IMDC-risikogruppe og geografisk område. Ved den præspecificerede interimanalyse af ORR (median opfølgningstid på 12,8 måneder) blev der nået statistisk signifikant superioritet for ORR ved at sammenligne pembrolizumab plus axitinib med sunitinib, p-værdi < 0,0001

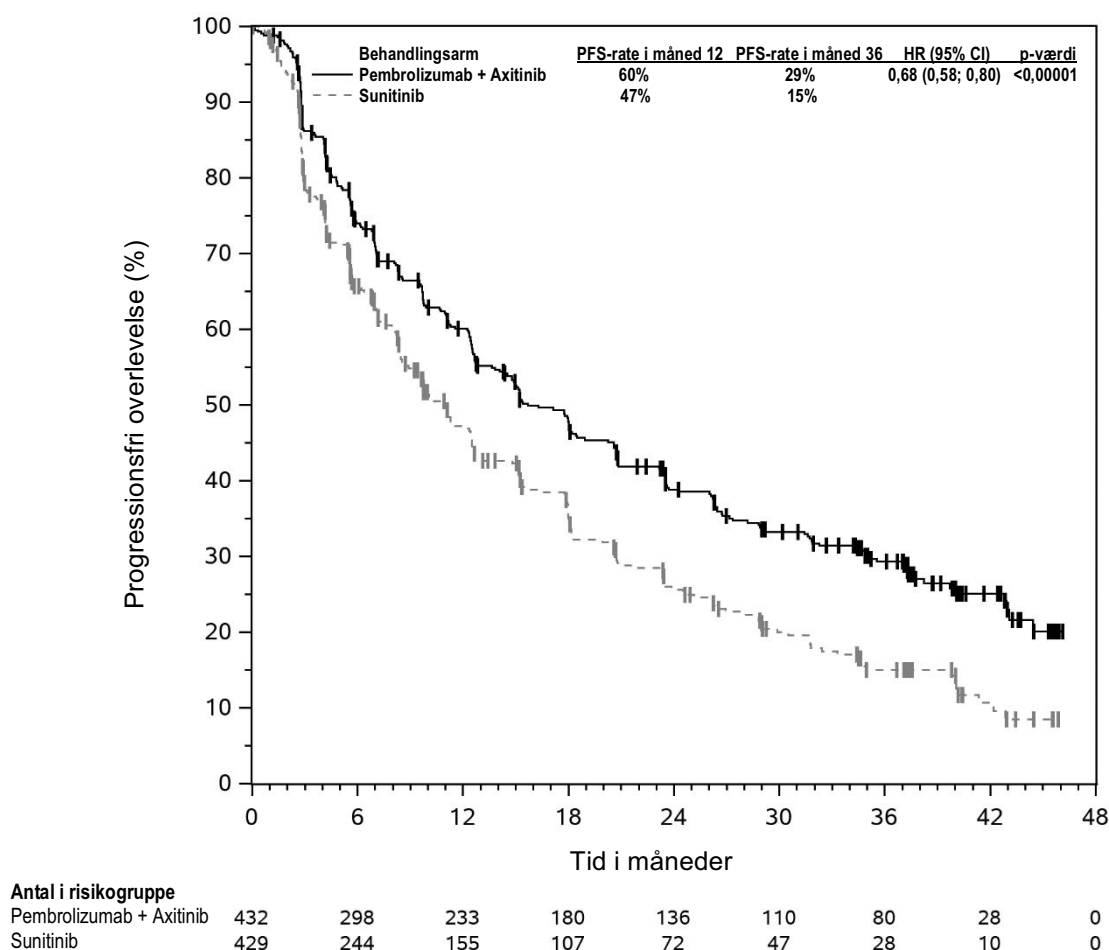
Baseret på Kaplan-Meier-estimering

NA = Foreligger ikke

Figur 34: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-426 (*intent to treat*-population)



Figur 35: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-426 (intent to treat-population)



Der blev udført subgruppeanalyser i KEYNOTE-426 hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/axitinib-kombinationen: n=243 (56%) versus sunitinib: n=254 (59%)] og CPS < 1 [pembrolizumab/axitinib-kombinationen: n=167 (39%) versus sunitinib: n=158 (37%)]. OS- og PFS-fordel sås uanset PD-L1-ekspressionsniveau.

KEYNOTE-426-studiet var ikke designet til at vurdere virkningen i individuelle subgrupper.

I tabel 39 opsummeres effektresultater ud fra IMDC-risikokategori baseret på den endelige OS-analyse med en median opfølgningstid på 37,7 måneder.

Tabel 39: Effektresultater i KEYNOTE-426 ud fra IMDC-risikokategori

Endepunkt*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib versus Sunitinib
OS	OS-rate i måned 12, % (95% CI)		HR for OS (95% CI)
Lav risiko	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Intermediær risiko	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Høj risiko	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)

Endepunkt*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib versus Sunitinib
PFS	Median (95% CI), måneder		HR for PFS (95% CI)
Lav risiko	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermediær risiko	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Høj risiko	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Bekræftet ORR	% (95% CI)		ORR-forskel, % (95% CI)
Lav risiko	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermediær risiko	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Høj risiko	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) for risikokategorierne lav risiko, intermediær risiko og høj risiko for pembrolizumab/axitinib versus sunitinib var henholdsvis: 138 (32%) versus 131 (31%); 238 (55%) versus 246 (57%); 56 (13%) versus 52 (12%)

KEYNOTE-581 (CLEAR): Kontrolleret studie med kombinationsbehandling med lenvatinib hos behandlingsnaive RCC-patienter

Pembrolizumabs virkning i kombination med lenvatinib blev undersøgt i KEYNOTE-581 (CLEAR), et åbent, randomiseret multicenterstudie hos 1.069 patienter med avanceret RCC med en clearcelle-komponent, inklusive andre histologiske karakteristika såsom sarkomatoidt RCC og papillært RCC i førstelinjebehandling. Patienterne blev inkluderet uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus. Patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra geografisk område (Nordamerika versus Vesteuropa versus resten af verden) og prognosegrupper i henhold til MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) (lav risiko versus intermediær risiko versus høj risiko).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge i op til 24 måneder i kombination med lenvatinib 20 mg oralt en gang dagligt.
- lenvatinib 18 mg oralt en gang dagligt i kombination med everolimus 5 mg oralt en gang dagligt.
- sunitinib 50 mg oralt en gang dagligt i 4 uger og herefter behandlingspause i 2 uger.

Behandlingen fortsatte indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression efter investigators vurdering og herefter bekræftet ved BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Administration af pembrolizumab sammen med lenvatinib var tilladt efter sygdomsprogression i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator mente, at patienten havde klinisk effekt af behandlingen. Behandlingen med pembrolizumab fortsatte i højst 24 måneder. Behandlingen med lenvatinib kunne dog fortsætte efter de 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget ved *baseline* og herefter hver 8. uge.

I studiepopulationen (355 patienter i armen med pembrolizumab og lenvatinib og 357 i sunitinib-armen) var *baseline*-karakteristika: medianalder på 62 år (interval: 29 til 88 år), 41% i alderen 65 år eller derover; 74% mænd; 75% kaukasiere, 21% asiater, 1% sorte og 2% andre racer; henholdsvis 17% og 83% af patienterne havde en *baseline*-KPS på 70 til 80 og 90 til 100; patientfordelingen ifølge IMDC-risikokategorier var 33% lav risiko, 56% intermediær risiko og 10% høj risiko, og ifølge MSKCC-prognosegrupper var 27% lav risiko, 64% intermediær risiko og 9% høj risiko. Metastatisk sygdom var til stede hos 99% af patienterne, og lokalt avanceret sygdom var til stede hos 1%. Almindelige steder i kroppen, hvor metastaser viste sig hos patienterne, var i lunger (69%), lymfeknuder (46%) og knogler (26%).

Det primære resultatmål var PFS baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. De centrale sekundære resultatmål var OS og ORR. Studiet påviste statistisk signifikante forbedringer i PFS (HR 0,39; 95% CI 0,32; 0,49; p-værdi < 0,0001), OS (HR 0,66; 95% CI 0,49; 0,88; p-værdi 0,0049) og ORR (71%; [95% CI 66; 76] versus 36%; [95% CI 31; 41]; p-værdi < 0,0001) hos patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med lenvatinib sammenlignet med sunitinib ved den præspecificerede interimanalyse, med en median opfølgningstid for overlevelse på 26,5 måneder og en median

behandlingsvarighed for pembrolizumab plus lenvatinib på 17,0 måneder. Den primære OS-analyse blev ikke justeret for at tage højde for efterfølgende behandlinger.

Effektresultater for KEYNOTE-581 (CLEAR) ved den protokol-specificerede endelige analyse med en median opfølgningstid på 49,4 måneder opsummeres i tabel 40 og i figur 36 og 37. PFS-resultater var konsistente på tværs af præspecificerede subgrupper, MSKCC-prognosegrupper og PD-L1-tumorekspressionsstatus. Effektresultater ud fra MSKCC-prognosegruppe opsummeres i tabel 41.

Tabel 40: Effektresultater i KEYNOTE-581 (CLEAR)

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge og lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
PFS*		
Antal (%) patienter med hændelse	207 (58%)	214 (60%)
Median i måneder (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
HR [†] (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	149 (42%)	159 (45%)
Median i måneder (95% CI)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
HR [†] (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-værdi [‡]	0,0424	
Objektiv responsrate		
ORR [§] % (95% CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Komplet respons	18%	5%
Partielt respons	53%	32%
p-værdi [¶]	< 0,0001	
Responsvarighed [#]		
Median i måneder (interval)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* Den primære analyse af PFS inkluderede censurering af ny anti-cancer behandling. Resultaterne for PFS med og uden censurering af ny anti-cancer behandling var konsistente

† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

‡ Nominel p-værdi, tosidet p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

§ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet som komplet respons eller partielt respons

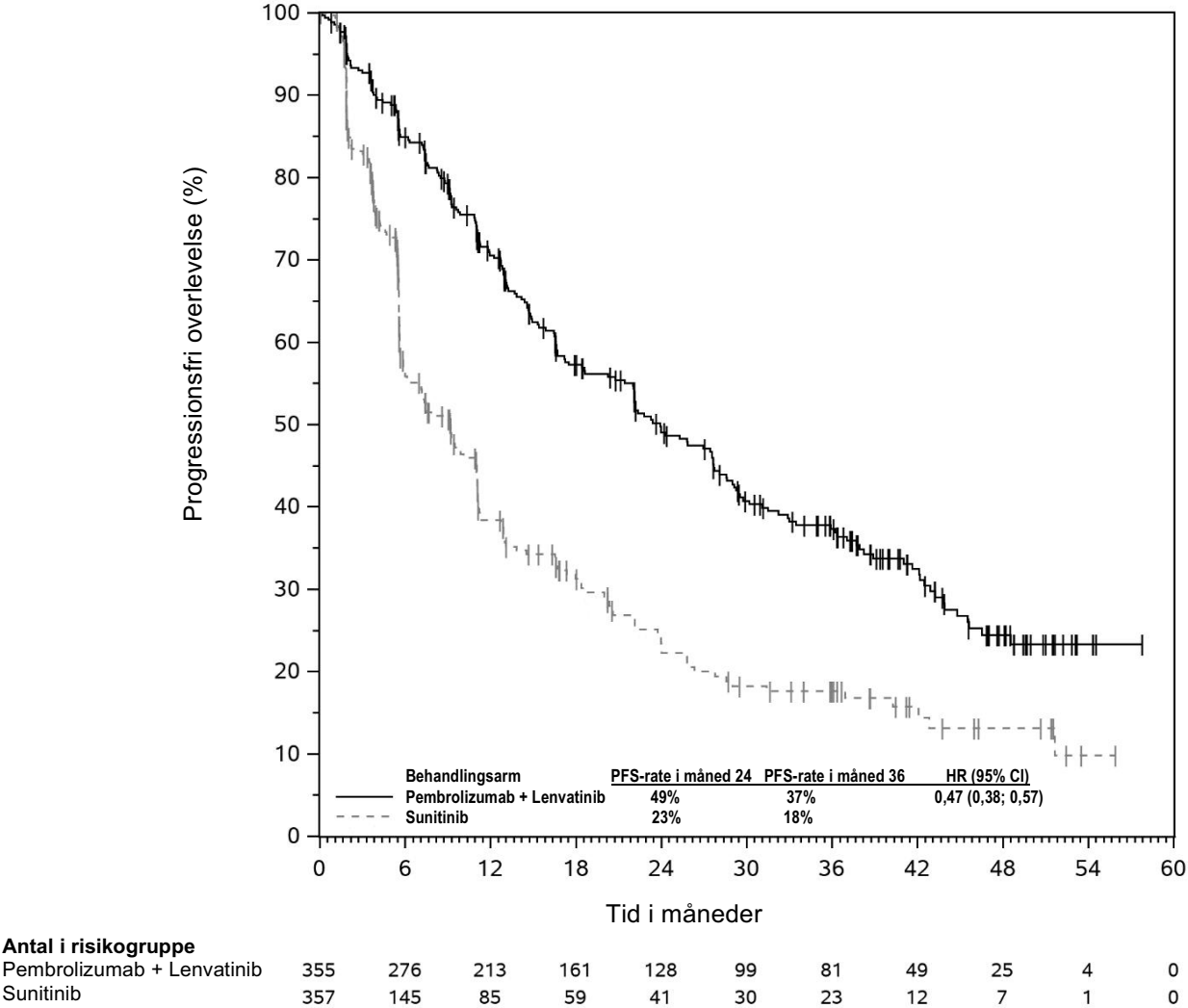
¶ Nominel tosidet p-værdi baseret på den stratificerede Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test. Ved den tidligere præspecificerede endelige analyse af ORR (median opfølgningstid på 17,3 måneder) blev der nået statistisk signifikant superioritet for ORR ved at sammenligne pembrolizumab plus lenvatinib med sunitinib, (*odds ratio*: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], p-værdi < 0,0001)

Baseret på Kaplan-Meier-estimer

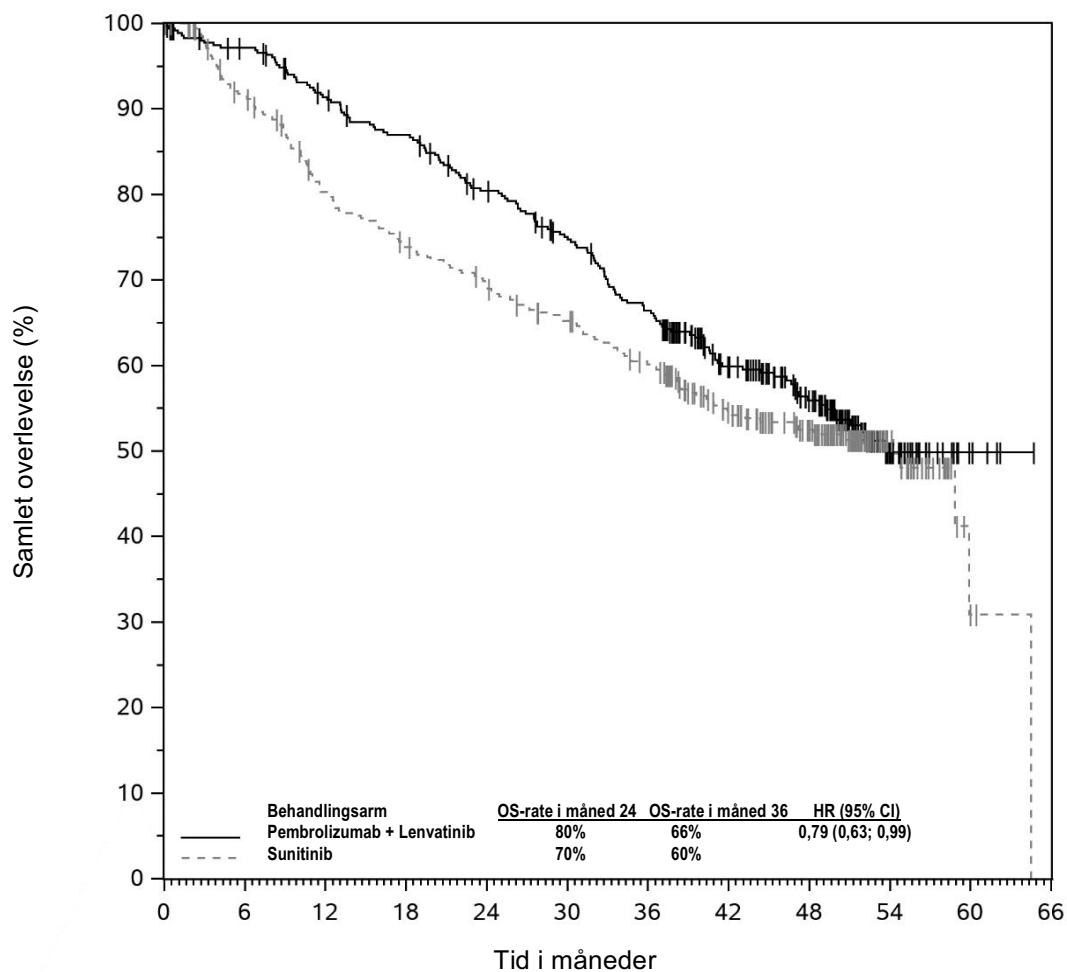
NR = ikke nået

Den endelige OS-analyse blev ikke justeret for at tage højde for efterfølgende behandling, med 195/357 (54,6%) patienter i armen med sunitinib og 56/355 (15,8%) patienter i armen med pembrolizumab plus lenvatinib, der efterfølgende fik anti-PD-1/PD-L1-behandling.

Figur 36: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-581 (CLEAR)



Figur 37: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-581 (CLEAR)



Antal i risikogruppe											
Pembrolizumab + Lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3

KEYNOTE-581-studiet (CLEAR) var ikke designet til at vurdere virkningen i individuelle subgrupper.

Subgruppeanalyser blev udført ud fra MSKCC-prognosegruppe.

I tabel 41 opsummeres effektresultater ud fra MSKCC-prognosegruppe baseret på den endelige OS-analyse med en median opfølgningstid på 49,4 måneder.

Tabel 41: Effekresultater i KEYNOTE-581 (CLEAR) ud fra MSKCC-prognosegruppe

	Pembrolizumab + lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + lenvatinib versus sunitinib
	Antal patienter	Antal hændelser	Antal patienter	Antal hændelser	
Progressionsfri overlevelse (PFS) ud fra BICR*					HR for PFS (95% CI)
Lav risiko	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermediær risiko	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Høj risiko	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Samlet overlevelse (OS)*					HR for OS (95% CI)
Lav risiko	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermediær risiko	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Høj risiko	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

*Median opfølgningstid: 49,4 måneder (skræsningsdato for data – 31. juli 2022)

KEYNOTE-B61: Åbent fase II-studie med en enkelt behandlingsarm

Der foreligger yderligere data fra det åbne fase II-studie med en enkelt behandlingsarm, KEYNOTE-B61, med pembrolizumab (400 mg hver 6. uge) i kombination med lenvatinib (20 mg en gang dagligt) til førstelinjebehandling af patienter med avanceret eller metastatisk RCC med non-clearcelle histologi (n=158), inklusive 59% papillært RCC, 18% kromofob RCC, 4% RCC med translokation, 1% medullært RCC, 13% uklassificeret RCC og 6% andet. ORR var 50,6% (95% CI: 42,6; 58,7), og den mediane responsvarighed var 19,5 måneder (95% CI: 15,3; NR (*not reached*, ikke nået)).

KEYNOTE-564: Placebokontrolleret studie med adjuverende behandling af patienter med resekeret RCC

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt som adjuverende behandling for RCC i KEYNOTE-564, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie hos 994 patienter med øget risiko for recidiv defineret som intermediær-høj eller høj risiko, eller M1 uden tegn på sygdom (*no evidence of disease* (NED)). Kategorien med intermediær-høj risiko inkluderede: pT2 med grad 4 eller sarkomatoide karakteristika; pT3, enhver grad uden knudeinvolvering (N0) eller fjernmetastaser (M0). Kategorien med høj risiko inkluderede: pT4, enhver grad, N0 og M0; enhver pT, enhver grad med knudeinvolvering og M0. M1 NED-kategorien inkluderede patienter med metastatisk sygdom, som havde fået foretaget komplet resektion af primære og metastatiske læsioner. Patienterne skal have fået foretaget en partiel nyrebeskyttende eller radikal komplet nefrektomi (og komplet resektion af solide, isolerede metastatiske bløddelslæsioner hos M1 NED-deltagere) med negative kirurgiske marginer ≥ 4 uger før screeningstidspunktet. Patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Clearcelle RCC-patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (n=496) eller placebo (n=498) i op til 1 år indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra metastasestatus (M0, M1 NED), og inden for M0-gruppen, yderligere stratificeret ud fra ECOG-performance-status (0,1) og geografisk område (USA, ikke-USA). Fra og med randomiseringen fik patienterne foretaget billeddiagnostisk undersøgelse hver 12. uge i løbet af de første 2 år, herefter hver 16. uge fra år 3 til 5 og herefter årligt hver 24. uge.

Blandt de 994 patienter var *baseline*-karakteristika: medianalder på 60 år (interval: 25 til 84), 33% i alderen 65 år eller derover; 71% mænd; og 85% med ECOG-performance-status 0 og 15% med ECOG-performance-status 1. 94% var N0; 83% havde ingen sarkomatoide karakteristika; 86% var pT2 med grad 4 eller sarkomatoide karakteristika eller pT3; 8% var pT4 eller med knudeinvolvering; og 6% var M1 NED. *Baseline*-karakteristika og demografi var generelt sammenlignelige mellem armen med pembrolizumab og placeboarmen.

Det primære resultatmål var sygdomsfri overlevelse (DFS) vurderet af investigator. Det centrale sekundære resultatmål var OS. Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i DFS og OS for de patienter, som blev randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med placebo. Ved den præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 23,9 måneder var HR for DFS 0,68 (95% CI 0,53; 0,87; p-værdi = 0,0010). Effektræsultater med en median opfølgningstid på 55,8 måneder er opsummeret i tabel 42 og figur 38 og 39.

Tabel 42: Effektræsultater i KEYNOTE-564

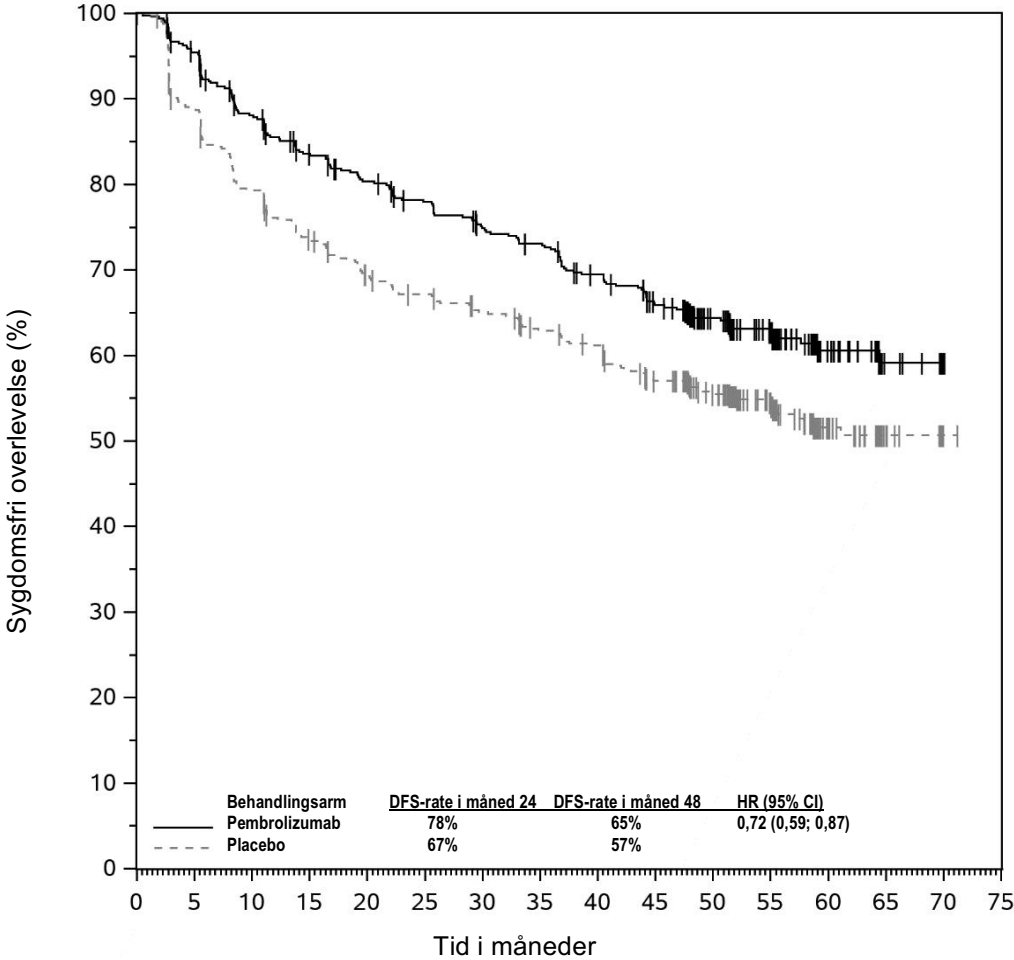
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=496	Placebo n=498
DFS		
Antal (%) patienter med hændelse	174 (35%)	224 (45%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (54,9; NR)
HR* (95% CI)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	55 (11%)	86 (17%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR* (95% CI)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-værdi†	0,0024	

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

† Ensidet p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

NR = Ikke nået

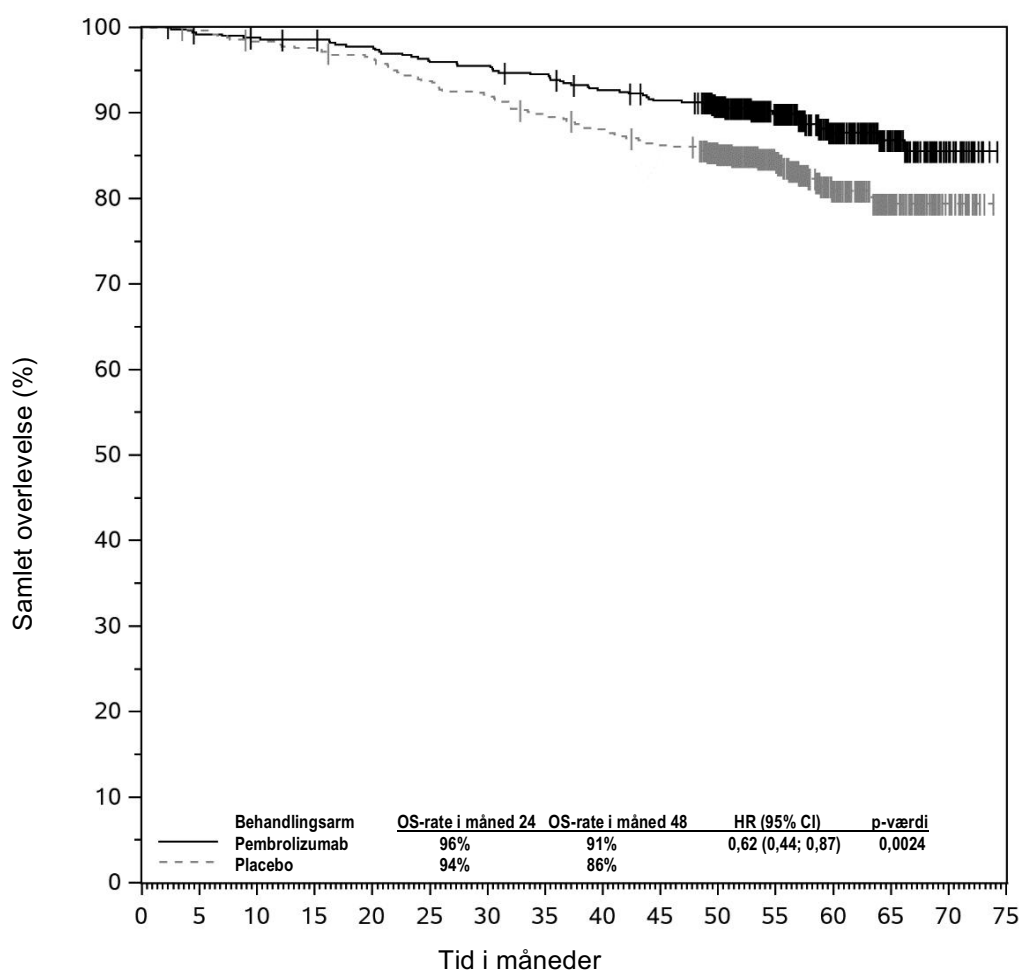
Figur 38: Kaplan-Meier-kurve for sygdomsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-564 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Figur 39: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-564 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Cancertyper med MSI-H eller dMMR

Kolorektal cancer

KEYNOTE-177: Kontrolleret studie med behandlingsnaive CRC-patienter med MSI-H eller dMMR i behandling for metastatisk sygdom

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-177, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie, som inkluderede patienter med tidligere ubehandlet metastatisk CRC med MSI-H eller dMMR. MSI- eller MMR (*mismatch repair*)-tumorstatus blev påvist lokalt ved hjælp af henholdsvis polymerasekædereaktion (PCR) eller IHC. Patienter med autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge eller investigators valg af følgende kemoterapiregimer intravenøst hver 2. uge:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin og FU) eller mFOLFOX6 i kombination med enten bevacizumab eller cetuximab: Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (eller levoleucovorin 200 mg/m²), og FU 400 mg/m² bolus på dag 1, herefter FU 2 400 mg/m² over 46-48 timer. Bevacizumab 5 mg/kg *bw* på dag 1 eller cetuximab 400 mg/m² ved første infusion, herefter 250 mg/m² ugentligt.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin og FU) eller FOLFIRI i kombination med enten bevacizumab eller cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (eller levoleucovorin 200 mg/m²), og FU 400 mg/m² bolus på dag 1, herefter FU 2 400 mg/m² over 46-48 timer. Bevacizumab 5 mg/kg *bw* på dag 1 eller cetuximab 400 mg/m² ved første infusion, herefter 250 mg/m² ugentligt.

Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 efter investigators vurdering eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som fik pembrolizumab uden sygdomsprogression, kunne blive behandlet i op til 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge. Patienterne, som var randomiseret til kemoterapi, blev tilbudt pembrolizumab på tidspunktet for sygdomsprogression.

I alt 307 patienter blev inkluderet og randomiseret til at få pembrolizumab (n=153) eller kemoterapi (n=154). *Baseline*-karakteristika for disse patienter var: medianalder på 63 år (interval: 24 til 93), 47% i alderen 65 år eller derover; 50% mænd; 75% kaukasiere og 16% asiater; henholdsvis 52% og 48% havde ECOG-performance-status på 0 eller 1. Mutationsstatus: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Af de 143 patienter behandlet med kemoterapi fik 56% mFOLFOX6 med eller uden bevacizumab eller cetuximab og 44% fik FOLFIRI med eller uden bevacizumab eller cetuximab.

De primære resultatmål var PFS, baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1, og OS. De sekundære resultatmål var ORR og responsvarighed. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i PFS (HR 0,60; 95% CI 0,45; 0,80; p-værdi 0,0002) for patienter, som blev randomiseret til armen med pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi ved den præspecificerede endelige analyse for PFS. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab og kemoterapi i den endelige OS-analyse, hvor 60% af de patienter, som blev randomiseret til at få kemoterapi, krydsede over til at få efterfølgende anti-PD-1/PD-L1-behandling, inklusive pembrolizumab. I tabel 43 opsummeres de vigtigste effektresultater og figur 40 og 41 viser Kaplan-Meier-kurver for opdateret PFS og OS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 38,1 måneder (interval: 0,2 til 58,7 måneder).

Tabel 43: Effektræsultater i KEYNOTE-177

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge n=153	Kemoterapi n=154
PFS*		
Antal (%) patienter med hændelse	86 (56%)	117 (76%)
Median i måneder (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
HR [†] (95% CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-værdi [‡]	0,0001	
OS§		
Antal (%) patienter med hændelse	62 (41%)	78 (51%)
Median i måneder (95% CI)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
HR [†] (95% CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-værdi [§]	0,0359	
Objektiv responsrate		
ORR % (95% CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Komplet respons	13%	4%
Partielt respons	32%	29%
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% med varighed ≥ 24 måneder [¶]	84%	34%

* Med yderligere 12 måneders opfølgning efter den præspecificerede endelige analyse for PFS

† Baseret på Cox regressionsmodel

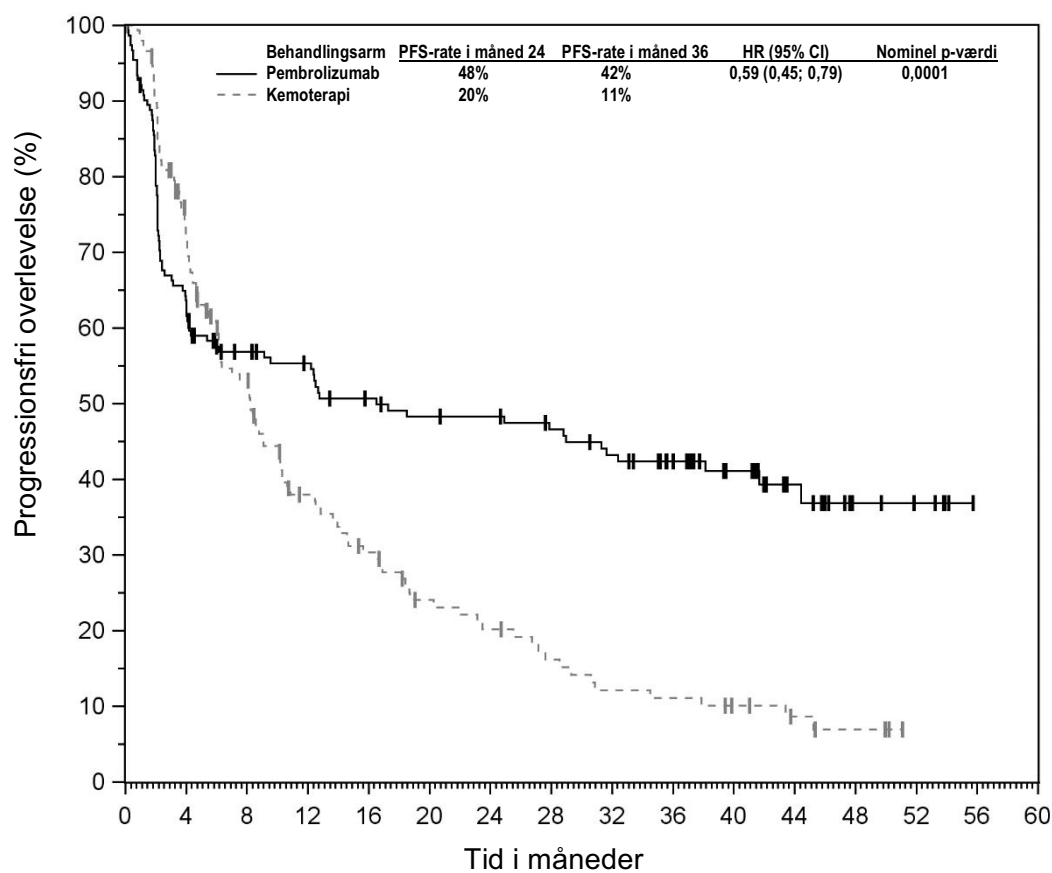
‡ p-værdi er nominel

§ Ikke statistisk signifikant efter justering for multiplicitet

¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

NR = Ikke nået

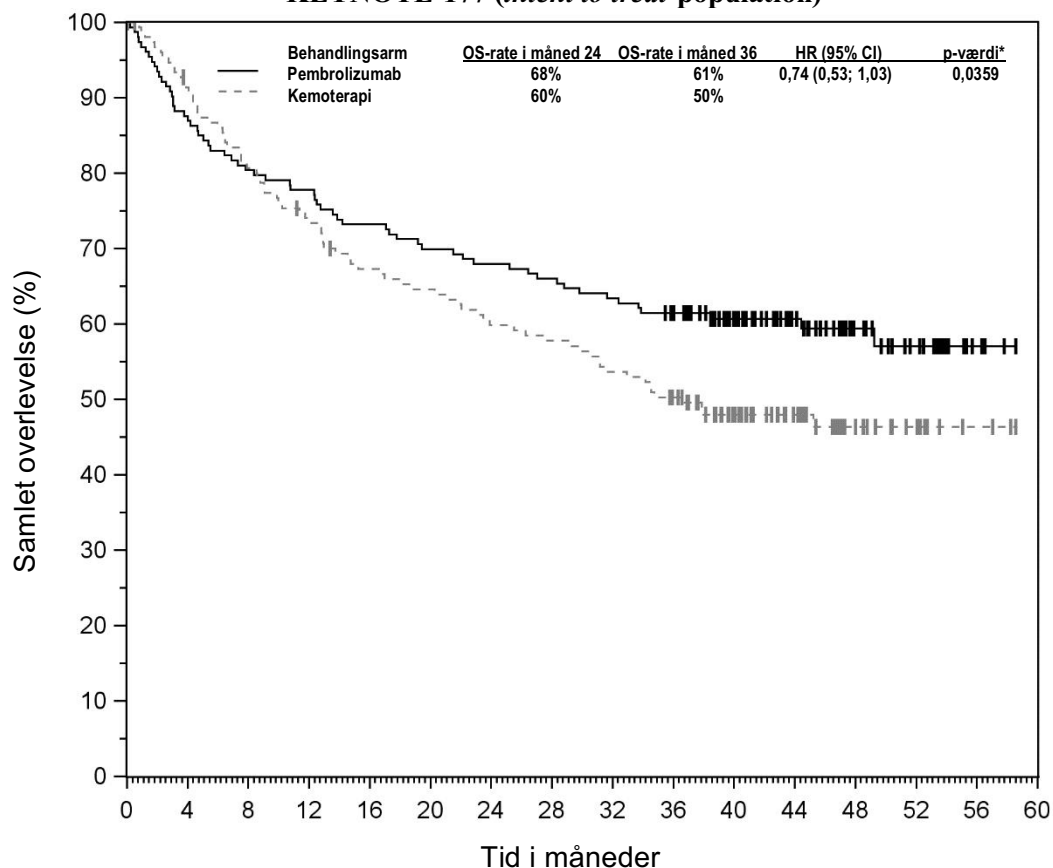
Figur 40: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-177 (intent to treat-population)



Antal i risikogrupper

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

Figur 41: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-177 (intent to treat-population)



Antal i risikogrupper

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

* Ikke statistisk signifikant efter justering for multiplicitet

KEYNOTE-164: Åbent studie med patienter med ikke-resektabel eller metastatisk CRC med MSI-H eller dMMR, som har fået forudgående behandling

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt i KEYNOTE-164, et ikke-randomiseret, åbent, fase II-multicenterstudie med flere kohorter, som inkluderede patienter med ikke-resektabel eller metastatisk CRC med MSI-H eller dMMR, som progredierede efter tidligere fluoropyrimidinbaseret behandling i kombination med irinotecan og/eller oxaliplatin.

Patienterne fik pembrolizumab 200 mg hver 3. uge indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Klinisk stabile patienter med initial evidens på sygdomsprogression fik lov til at forblive i behandling, indtil sygdomsprogression var blevet bekræftet. Patienter uden sygdomsprogression blev behandlet i op til 24 måneder (op til 35 serier). Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge.

Hos de 124 patienter, som var inkluderet i KEYNOTE-164, var *baseline*-karakteristika: medianalder på 56 år (35% i alderen 65 år eller derover); 56% mænd; 68% kaukasiere, 27% asiater; henholdsvis 41% og 59% havde ECOG-performance-status på 0 og 1. 12% af patienterne havde BRAF-mutationer, og 36% havde RAS-mutationer; henholdsvis 39% og 34% havde uafklarede BRAF- og RAS-mutationer. 97% af patienterne havde M1-sygdom, og 3% havde M0-sygdom (lokal avanceret, ikke-resektabel). 76% af patienterne havde fået 2 eller flere forudgående behandlingslinjer.

Det primære resultatmål var ORR baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. De sekundære resultatmål inkluderede responsvarighed, PFS og OS. Den mediane opfølgningstid i måneder var 37,3 (interval: 0,1 til 65,2). Effekteresultater er opsummeret i tabel 44.

Tabel 44: Effektræsultater i KEYNOTE-164

Endepunkt	n=124
Objektiv responsrate*	
ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)
Komplet respons	10%
Partielt respons	24%
Responsvarighed*	
Median i måneder (interval)	NR (4,4; 58,5+)
% med varighed ≥ 36 måneder [#]	92%

* Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

[#] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

+ Angiver, at der ikke er progressiv sygdom på tidspunktet for den sidste sygdomsvurdering
NR = Ikke nået

Objektiv respons blev observeret uanset BRAF- eller RAS-mutationsstatus.

Ikke-kolorektal cancer

KEYNOTE-158: Åbent studie med patienter med ikke-resektabel eller metastatisk endometriecancer, ventrikelkræft, tyndtarmskræft, eller galdevejskræft med MSI-H eller dMMR, som har fået forudgående behandling

Pembrolizumabs virkning blev undersøgt hos 377 patienter med ikke-resektabel eller metastatisk non-CRC solide tumorer med MSI-H eller dMMR, som var inkluderet i et ikke-randomiseret, åbent fase II-multicenterstudie (KEYNOTE-158), inklusive patienter med endometriecancer, ventrikelkræft, tyndtarmskræft, eller galdevejskræft. MSI- eller MMR-tumorstatus blev bestemt prospektivt ved hjælp af henholdsvis PCR eller IHC.

Patienterne fik pembrolizumab 200 mg hver 3. uge indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Klinisk stabile patienter med initial evidens på sygdomsprogression fik lov til at forblive i behandling, indtil sygdomsprogression var blevet bekræftet. Patienter uden sygdomsprogression blev behandlet i op til 24 måneder (op til 35 serier). Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge i løbet af det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Hos de 83 patienter med endometriecancer var *baseline*-karakteristika: medianalder på 64 år (interval: 42 til 86), 46% i alderen 65 år eller derover; 84% kaukasiere, 6% asiater og 4% sorte; og ECOG-performance-status på 0 (46%) og 1 (54%). 98% af patienterne havde M1-sygdom, og 2% havde M0-sygdom. 47% af patienterne havde fået 2 eller flere forudgående behandlingslinjer.

Hos de 67 patienter med ventrikelkræft var *baseline*-karakteristika: medianalder på 68 år (interval: 41 til 89); 61% i alderen 65 år eller derover; 64% mænd, 61% kaukasiere, 25% asiater; og ECOG-performance-status på 0 (43%) og 1 (57%). Alle patienterne havde M1-sygdom. 45% af patienterne havde fået 2 eller flere forudgående behandlingslinjer.

Hos de 33 patienter med tyndtarmskræft var *baseline*-karakteristika: medianalder på 60 år (interval: 21 til 78); 39% i alderen 65 år eller derover; 58% mænd, 85% kaukasiere, 9% asiater; og ECOG-performance-status på 0 (52%) og 1 (48%). 97% af patienterne havde M1-sygdom, og 3% havde M0-sygdom. 33% af patienterne havde fået 2 eller flere forudgående behandlingslinjer. Alle patienter havde en tumorhistologi med adenokarcinom.

Hos de 22 patienter med galdevejskræft var *baseline*-karakteristika: medianalder på 61 år (interval: 40 til 77); 41% i alderen 65 år eller derover; 73% mænd, 91% kaukasiere, 9% asiater; ECOG-performance-status på 0 (45%) og 1 (55%); og 82% havde M1-sygdom, og 18% havde M0-sygdom. 41% af patienterne havde fået 2 eller flere forudgående behandlingslinjer.

Det primære resultatmål var ORR baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. De sekundære resultatmål inkluderede responsvarighed, PFS og OS. Den mediane opfølgningstid i måneder var

53,5 (interval: 1,5 til 99,4) for endometriecancer, 12,9 (interval: 1,0 til 102,6) for ventrikelkræft, 39,4 (interval: 4,2 til 103,0) for tyndtarmskræft, og 19,4 (interval: 1,1 til 97,1) for galdevejskræft. Effektræsultater er opsummeret i tabel 45.

Tabel 45: Effektræsultater i KEYNOTE-158

Endepunkt	Endometrie-cancer n=83	Ventrikelkræft [¶] n=65	Tyndtarmskræft [¶] n=32	Galdevejskræft n=22
Objektiv responsrate*				
ORR % (95% CI)	52% (40,6; 62,9)	40% (28,0; 52,9)	63% (43,7; 78,9)	45% (24,4; 67,8)
Komplet respons	18%	18%	19%	14%
Partielt respons	34%	22%	44%	32%
Responsvæghed*				
Median i måneder (interval)	NR (2,9; 91,9+)	NR (1,9+; 96,1+)	NR (3,7+; 91,4+)	NR (6,2; 92,1+)
% med væghed ≥ 12 måneder [#]	86%	88%	87%	90%
% med væghed ≥ 60 måneder [#]	64%	72%	72%	50%

* Baseret på patienter, hvor bedst objektivt respons er komplet eller partielt respons

Baseret på Kaplan-Meier-estimering

+ Angiver, at der ikke er progressiv sygdom på tidspunktet for den sidste sygdomsvurdering

NR = Ikke nået

¶ Effektanalysepopulationen består af deltagere i *All Participants as Treated* (APaT)-populationen, som blev inkluderet mindst 26 uger forud for cutoff-datoen

Esophagus karcinom

KEYNOTE-590: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos behandlingsnaive patienter med esophagus karcinom

Pembrolizumabs virkning i kombination med kemoterapi blev undersøgt i KEYNOTE-590, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med patienter med lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk esophagus karcinom eller karcinom i den gastroesophageale overgang (GEJ) (Siewert type I). Patienter med aktiv autoimmun sygdom, sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, eller patienter med kendt HER-2 positiv adenokarcinom i GEJ var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra tumorhistologi (planocellulært karcinom *versus* adenokarcinom), geografisk område (Asien *versus* ikke-Asien) og ECOG-performance-status (0 *versus* 1).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 i hver 3-ugers serie i kombination med cisplatin 80 mg/m² intravenøst på dag 1 i hver 3-ugers serie i op til 6 serier og 5-FU 800 mg/m² intravenøst pr. dag på dag 1 til dag 5 i hver 3-ugers serie eller i henhold til lokale standarder for administration af 5-FU.
- Placebo på dag 1 i hver 3-ugers serie i kombination med cisplatin 80 mg/m² intravenøst på dag 1 i hver 3-ugers serie i op til 6 serier og 5-FU 800 mg/m² intravenøst pr. dag på dag 1 til dag 5 i hver 3-ugers serie eller i henhold til lokale standarder for administration af 5-FU.

Behandlingen med pembrolizumab eller kemoterapi fortsatte indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression eller i højst 24 måneder. Patienter, som var randomiseret til pembrolizumab, fik lov til at forsætte behandlingen efter den første sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v 1.1, hvis de var klinisk stabile, indtil det første radiografiske tegn på sygdomsprogression var blevet bekræftet mindst 4 uger senere ved gentagen billeddiagnostisk undersøgelse. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge.

Blandt de 749 patienter i KEYNOTE-590 havde 383 (51%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 10 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for disse 383 patienter var: medianalder på 63 år (interval: 28 til 89), 41% i alderen 65 år eller derover; 82% mænd; 34% kaukasiere og 56% asiater; henholdsvis 43% og 57% havde ECOG-performance-status på 0 og 1. 93% havde M1-sygdom. 75% havde en tumorhistologi med planocellulært karcinom og 25% havde adenokarcinom.

De primære resultatomål var OS og PFS baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST 1.1 hos patienter med planocellulær histologi, CPS ≥ 10 og hos alle patienter. Studiet påviste en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS for alle præspecificerede studiepopulationer. Hos alle patienter, som var randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi, sammenlignet med kemoterapi, var HR for OS 0,73 (95% CI 0,62-0,86) og HR for PFS var 0,65 (95% CI 0,55-0,76). De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST 1.1. I tabel 46 opsummeres de vigtigste effekteresultater fra den præspecificerede analyse hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 10 i KEYNOTE-590 med en median opfølgningstid på 13,5 måneder (interval: 0,5 til 32,7 måneder). Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS er vist i figur 42 og 43.

Tabel 46: Effekteresultater for pembrolizumab plus kemoterapi i KEYNOTE-590 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10)

Endepunkt	Pembrolizumab Cisplatin-kemoterapi 5-FU n=186	Standard- behandling* n=197
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Median i måneder [†] (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
HR [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-værdi [§]	< 0,0001	
PFS [¶]		
Antal (%) patienter med hændelse	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Median i måneder [†] (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
HR [‡] (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-værdi [§]	< 0,0001	
Objektiv responsrate [¶]		
ORR [§] % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Komplet respons	5,9%	2,5%
Partielt respons	45,2%	24,4%
p-værdi [#]	< 0,0001	
Responsvarighed ^{¶,b}		
Median i måneder (interval)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% med varighed ≥ 6 måneder [†]	80,2%	47,7%
% med varighed ≥ 12 måneder [†]	43,7%	23,2%
% med varighed ≥ 18 måneder [†]	33,4%	10,4%

* Cisplatin og 5-FU

[†] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

[‡] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[§] Ensidede p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra geografisk område (Asien *versus* resten af verden) og tumorhistologi (adenokarcinom *versus* planocellulært karcinom) og ECOG-performance-status (0 *versus* 1)

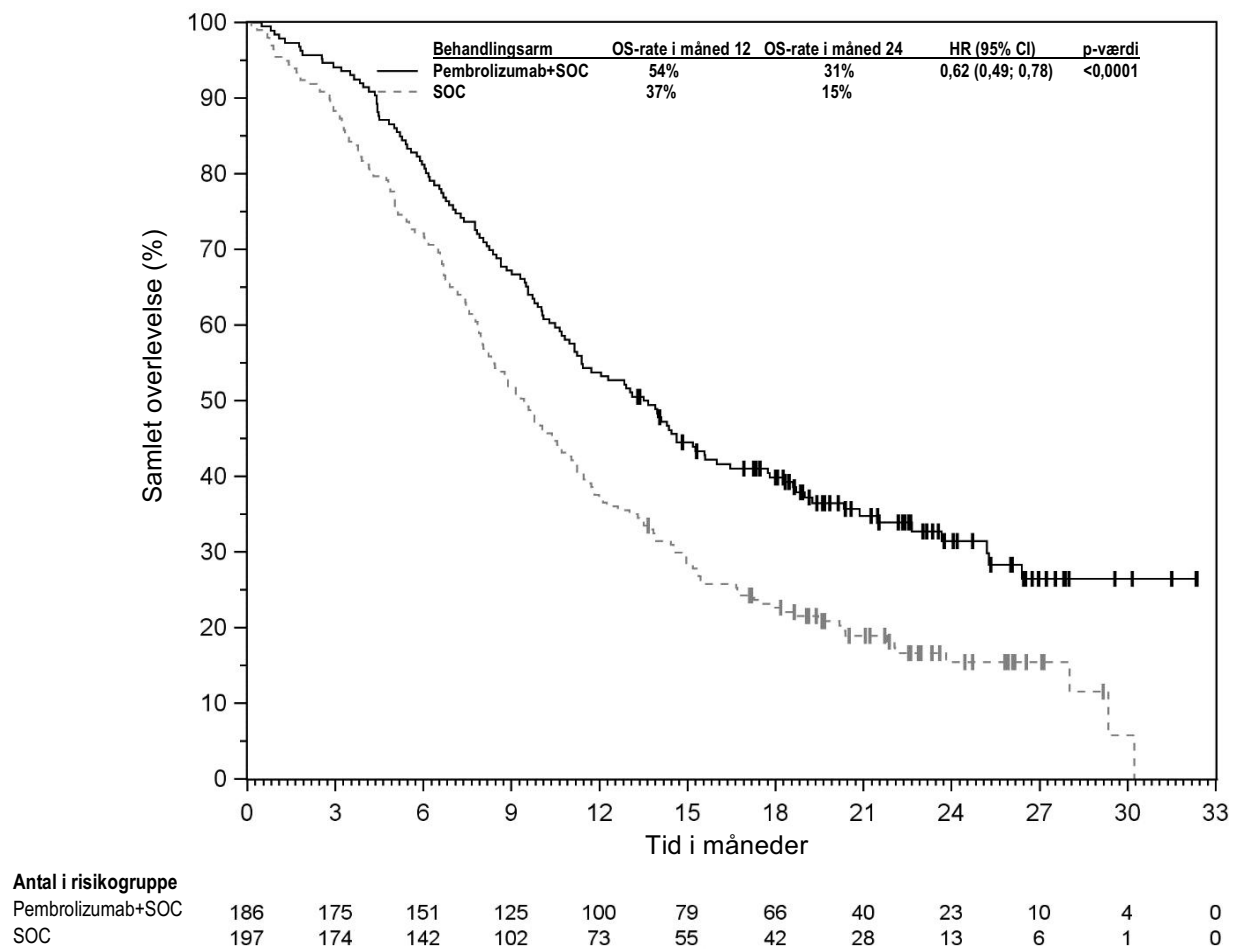
[¶] Investigator-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[#] Ensidede p-værdi til testning. H0: forskel i % = 0 *versus* H1: forskel i % > 0

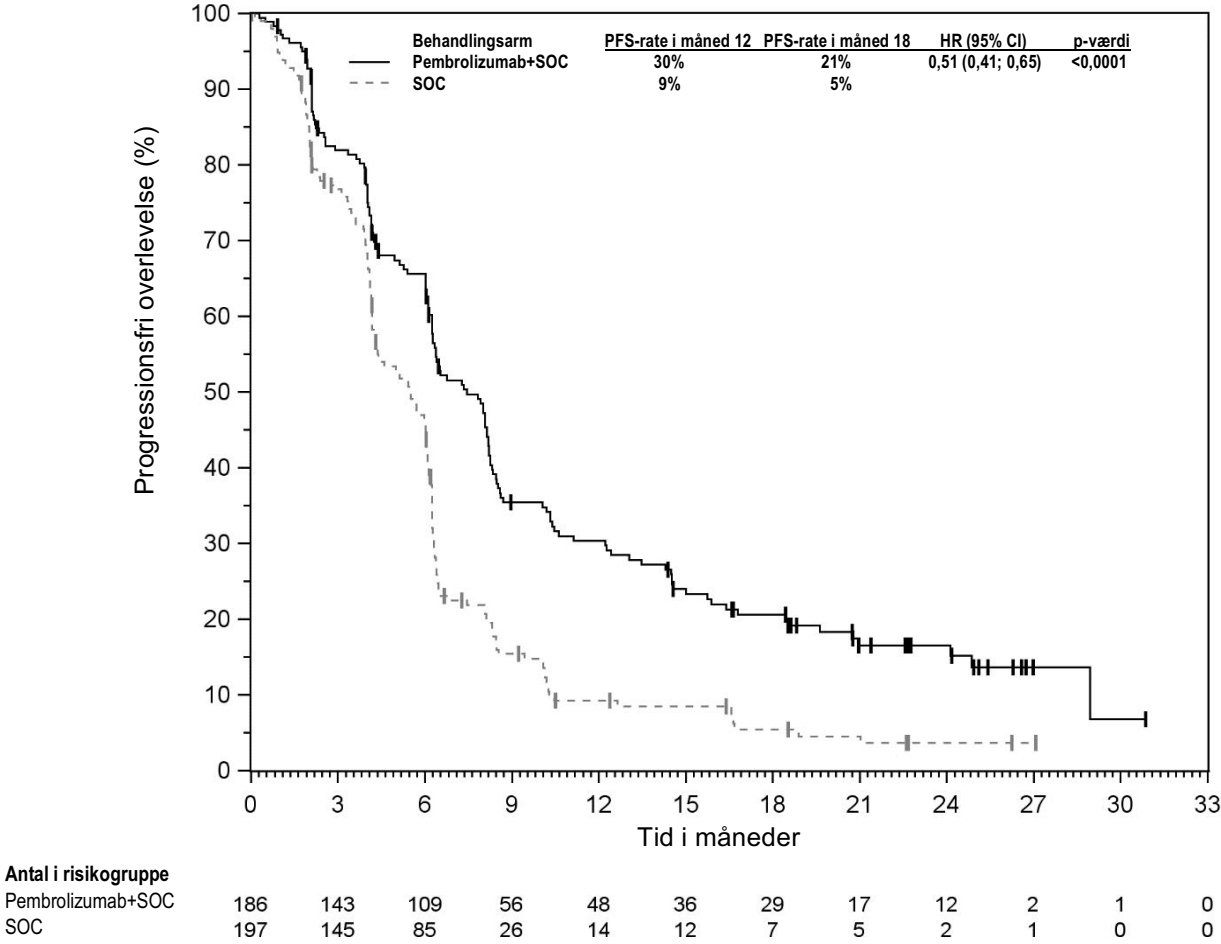
^b Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

I alt 32 patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 i alderen ≥ 75 år blev inkluderet i KEYNOTE-590 (18 i kombinationsbehandlingen med pembrolizumab og 14 i kontrolgruppen). Data vedrørende pembrolizumabs virkning i kombination med kemoterapi er begrænset i denne patientpopulation.

Figur 42: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-590 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10)



Figur 43: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-590 med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10)



Triple-negativ brystkræft

KEYNOTE-522: Kontrolleret studie med neoadjuverende og adjuverende behandling hos patienter med lokalt avanceret, inflammatorisk eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv

Pembrolizumabs virkning i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling og efterfulgt af monoterapi som post-operativ adjuverende behandling blev undersøgt i det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudie KEYNOTE-522. Hvis det var indiceret, fik patienterne adjuverende strålebehandling forud for eller samtidig med pembrolizumab eller placebo adjuverende behandling. De vigtigste inklusionskriterier for dette studie var lokalt avanceret, inflammatorisk eller tidlig TNBC med høj risiko for recidiv (tumorstørrelse > 1 cm, men ≤ 2 cm i diameter med lymfeknudeinvolvering eller tumorstørrelse > 2 cm i diameter uanset lymfeknudeinvolvering), uanset PD-L1-tumorekspression. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra lymfeknudestatus (positiv *versus* negativ), tumorstørrelse (T1/T2 *versus* T3/T4) og valg af carboplatin (dosering hver 3. uge *versus* ugentlig). Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten pembrolizumab eller placebo via intravenøs infusion:

- 4 serier neoadjuverende pembrolizumab 200 mg hver 3. uge eller placebo på dag 1 i serie 1-4 af behandlingsregimet i kombination med:
 - Carboplatin
 - AUC 5 mg/ml/min hver 3. uge på dag 1 i serie 1-4 af behandlingsregimet **eller** AUC 1,5 mg/ml/min hver uge på dag 1, 8 og 15 i serie 1-4 af behandlingsregimet **og**
 - Paclitaxel 80 mg/m² hver uge på dag 1, 8 og 15 i serie 1-4 af behandlingsregimet
- Efterfulgt af yderligere 4 serier neoadjuverende pembrolizumab 200 mg hver 3. uge eller placebo på dag 1 i serie 5-8 af behandlingsregimet i kombination med:
 - Doxorubicin 60 mg/m² **eller** epirubicin 90 mg/m² hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8 af behandlingsregimet **og**
 - Cyclophosphamid 600 mg/m² hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8 af behandlingsregimet
- Efter operation blev der administreret 9 serier adjuverende pembrolizumab 200 mg hver 3. uge eller placebo.

Behandling med pembrolizumab eller placebo fortsatte indtil afslutning af behandlingen (17 serier), sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, sygdomsrecidiv i den adjuverende fase eller uacceptabel toksicitet.

Der blev randomiseret i alt 1.174 patienter. Karakteristika for studiepopulationen var: medianalder på 49 år (interval: 22 til 80); 11% i alderen 65 år eller derover; 99,9% kvinder; 64% kauasiere; 20% asiater, 5% sorte og 2% indfødte/oprindelige amerikanere eller indfødte fra Alaska; ECOG-performance-status på 0 (87%) og 1 (13%); 56% var præmenopausale og 44% var postmenopausale; 7% havde primær tumor 1 (T1), 68% T2, 19% T3 og 7% T4; 49% havde lymfeknudeinvolvering 0 (N0), 40% N1, 11% N2 og 0,2% N3; 1,4% af patienterne havde inflammatorisk brystkræft; 75% af patienterne havde samlet stadie II, og 25% havde stadie III.

De to primære resultatmål var pCR og EFS. pCR blev defineret som fravær af invasiv kræft i brystet og lymfeknuder (ypT0/Tis ypN0) og blev vurderet af den blinde lokale patolog på tidspunktet for definitiv operation. EFS blev defineret som tiden fra randomisering til første forekomst af en eller flere af følgende hændelser: sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, lokal eller fjernrecidiv, anden primær malign sygdom eller død uanset årsag. OS var et sekundært resultatmål.

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i forskellen i pCR-rate ved dets præspecificerede primære analyse (n=602), pCR-raterne var 64,8% (95% CI: 59,9%; 69,5%) i pembrolizumab-armen og 51,2% (95% CI: 44,1%; 58,3%) i placebo-armen, med en behandlingsforskel på 13,6% (95% CI: 5,4%; 21,8%; p-værdi 0,00055). Studiet viste også en statistisk signifikant forbedring i EFS ved dets præspecificerede interimanalyse (median opfølgningstid for alle patienter på 37,8 måneder (interval: 2,7-48,0 måneder), HR=0,63 (95% CI: 0,48; 0,82; p-værdi 0,00031)). Ved en

median opfølgningstid for alle patienter på 73,1 måneder (interval: 2,7-83,9 måneder) viste studiet også en statistisk signifikant forbedring i OS.

Resultater rapporteret fra den præspecificerede endelige pCR-analyse (n=1.002) og de vigtigste effektresultater fra den præspecificerede EFS- og OS-interimanalyse ved en median opfølgningstid for alle patienter på 73,1 måneder (interval: 2,7-83,9 måneder) er opsummeret i tabel 47.

Kaplan-Meier-kurver for EFS og OS er vist i figur 44 og 45.

Tabel 47: Effekresultater i KEYNOTE-522

Endepunkt	Pembrolizumab med kemoterapi/pembrolizumab	Placebo med kemoterapi/placebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Antal patienter med pCR	428	182
pCR-rate (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Estimat for behandlingsforskel (%) (95% CI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-værdi‡	0,00221	
EFS	n=784	n=390
Antal (%) patienter med hændelse	159 (20,3%)	114 (29,2%)
HR (95% CI)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
OS^b	n=784	n=390
Antal (%) patienter med hændelse	115 (14,7%)	85 (21,8%)
HR (95% CI)¶	0,66 (0,50; 0,87)	
p-værdi [#]	0,00150	

* Baseret på den præspecificerede endelige pCR-analyse (sammenlignet med et signifikansniveau på 0,0028)

† Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra lymfeknudestatus, tumorstørrelse og valg af carboplatin

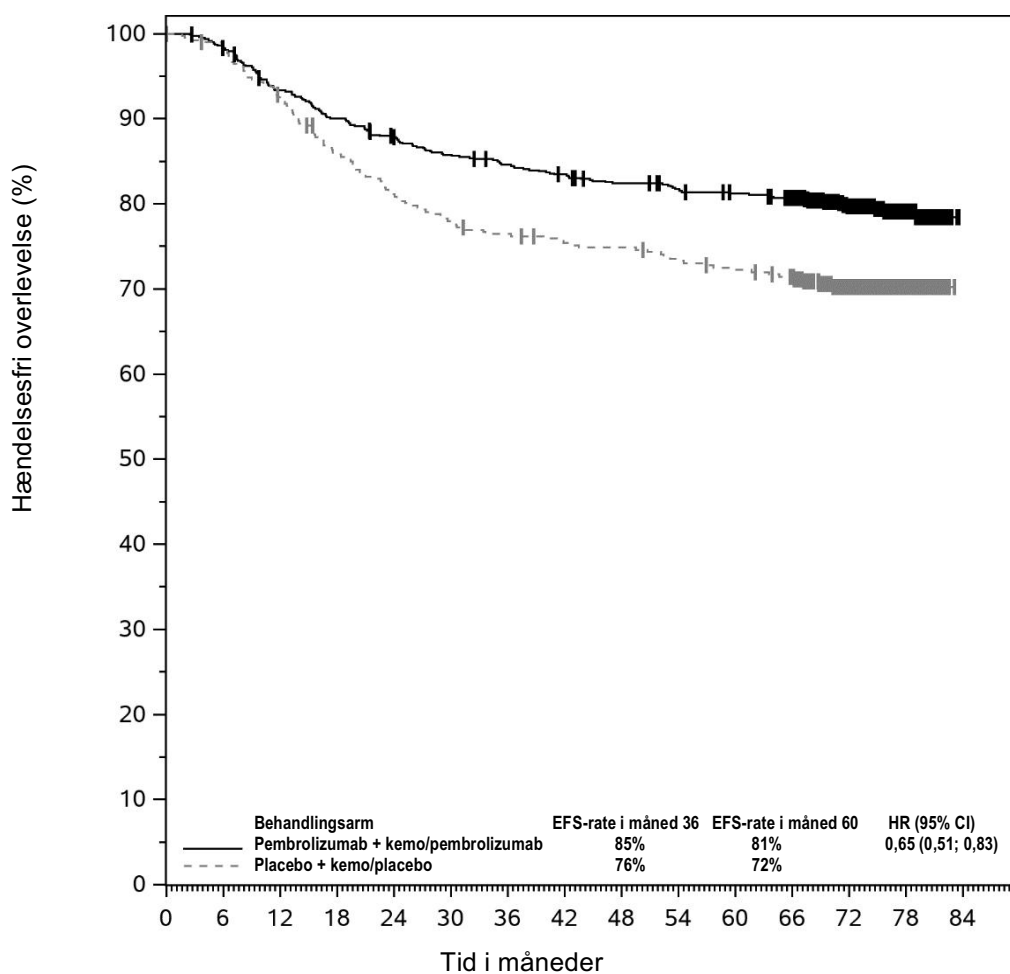
‡ Ensidede p-værdi til testning. H0: forskel i % = 0 *versus* H1: forskel i % > 0

¶ Baseret på Cox regressionsmodel med Efrons *method of tie handling* med behandling som kovariat stratificeret ud fra lymfeknudestatus, tumorstørrelse og valg af carboplatin

^b Baseret på den præspecificerede OS-interimanalyse (sammenlignet med et signifikansniveau på 0,00503)

[#] Ensidede p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra lymfeknudestatus, tumorstørrelse og valg af carboplatin

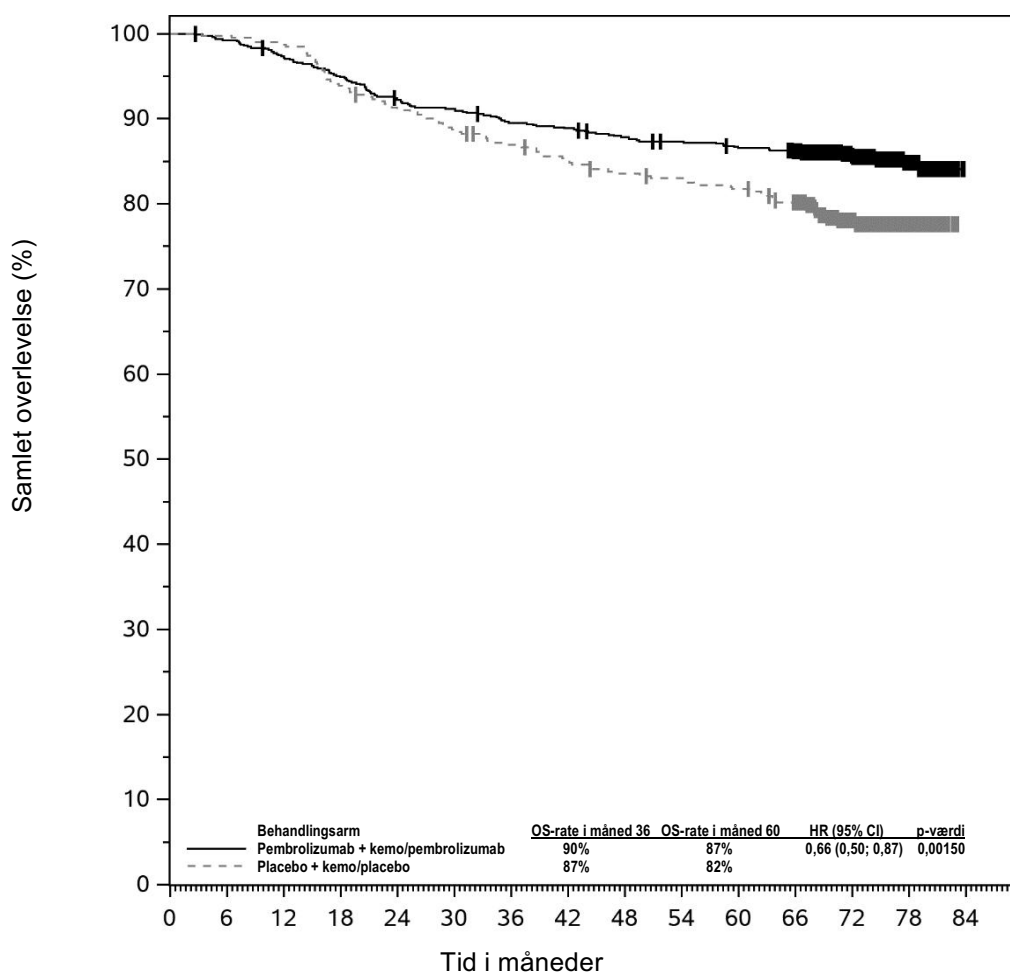
Figur 44: Kaplan-Meier-kurve for hændelsesfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-522 (*intent to treat*-population)



Antal i risikogruppe

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

Figur 45: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-522 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

KEYNOTE-355: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos TNBC-patienter, der ikke tidligere er behandlet for metastatisk sygdom

Pembrolizumabs virkning i kombination med paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabin og carboplatin blev undersøgt i KEYNOTE-355, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie. De vigtigste inklusionskriterier var lokal recidiverende ikke-resektabel eller metastatisk TNBC, uanset PD-L1-tumorekspression, ikke tidligere behandlet med kemoterapi for avanceret sygdom. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet.

Randomiseringen blev stratificeret ud fra kemoterapibehandling (paclitaxel eller nab-paclitaxel *versus* gemcitabin og carboplatin), PD-L1-tumorekspression (CPS ≥ 1 *versus* CPS < 1), og forudgående behandling med den samme klasse af kemoterapi som neoadjuverende behandling (ja *versus* nej). Patientene blev randomiseret i forholdet 2:1 til en af følgende behandlingsarme med intravenøs infusion:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 hver 3. uge i kombination med nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller paclitaxel 90 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller gemcitabin 1 000 mg/m² og carboplatin AUC 2 mg/ml/min på dag 1 og 8 hver 21. dag.
- Placebo på dag 1 hver 3. uge i kombination med nab-paclitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller paclitaxel 90 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 28. dag, eller gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC 2 mg/ml/min på dag 1 og 8 hver 21. dag.

Behandling med pembrolizumab eller placebo, begge i kombination med kemoterapi, fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST 1.1 efter investigators vurdering, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Kemoterapi kunne fortsætte i henhold til standardbehandling. Administration af pembrolizumab var tilladt efter sygdomsprogression i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at patienten havde en klinisk fordel. Vurdering af tumorstatus blev foretaget i uge 8, 16 og 24, herefter hver 9. uge i løbet af det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 847 randomiserede patienter i KEYNOTE-355 havde 636 (75%) tumorer, der udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 , og 323 (38%) havde PD-L1-tumorekspression CPS ≥ 10 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for de 323 patienter med PD-L1-tumorekspression CPS ≥ 10 inkluderede: medianalder på 53 år (interval: 22 til 83); 20% i alderen 65 år eller derover; 100% kvinder; 69% kaukasiere, 20% asiater og 5% sorte; ECOG-performance-status på 0 (61%) og 1 (39%); 67% var postmenopausale; 3% havde hjernemetastaser i anamnesen og 20% havde et sygdomsfrit interval på < 12 måneder.

De to primære resultatomål var PFS, baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1, og OS. De sekundære resultatomål var ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Studiet påviste en statistisk signifikant forbedring i PFS ved dets præspecificerede interimanalyse (HR 0,65; 95% CI 0,49; 0,86; p-værdi 0,0012) og i OS ved den endelige analyse for patienter med PD-L1-ekspression CPS ≥ 10 randomiseret til armen med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi. I tabel 48 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 46 og 47 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 20,2 måneder (interval: 0,3 til 53,1 måneder) for patienter med PD-L1-tumorekspression CPS ≥ 10 .

Tabel 48: Effektræsultater hos patienter med CPS ≥ 10 i KEYNOTE-355

Endepunkt	Pembrolizumab med kemoterapi* n=220	Placebo med kemoterapi* n=103
PFS[†]		
Antal (%) patienter med hændelse	144 (65%)	81 (79%)
HR [‡] (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-værdi [§]	0,0018	
Median i måneder (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	155 (70%)	84 (82%)
HR [‡] (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-værdi [¶]	0,0093	
Median i måneder (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Objektiv responsrate[†]		
ORR % (95% CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Komplet respons	17%	14%
Partielt respons	35%	27%
Responsvarighed[†]		
Median i måneder (interval)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% med varighed ≥ 6 måneder [#]	82%	60%
% med varighed ≥ 12 måneder [#]	56%	38%

* Kemoterapi: paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabin og carboplatin

[†] BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1

[‡] Baseret på Cox regressionsmodel med Efrons *method of tie handling* med behandling som kovariat stratificeret ud fra kemoterapi i studiet (taxan *versus* gemcitabin og carboplatin) og forudgående behandling med samme klasse af kemoterapi som neoadjuverende behandling (ja *versus* nej)

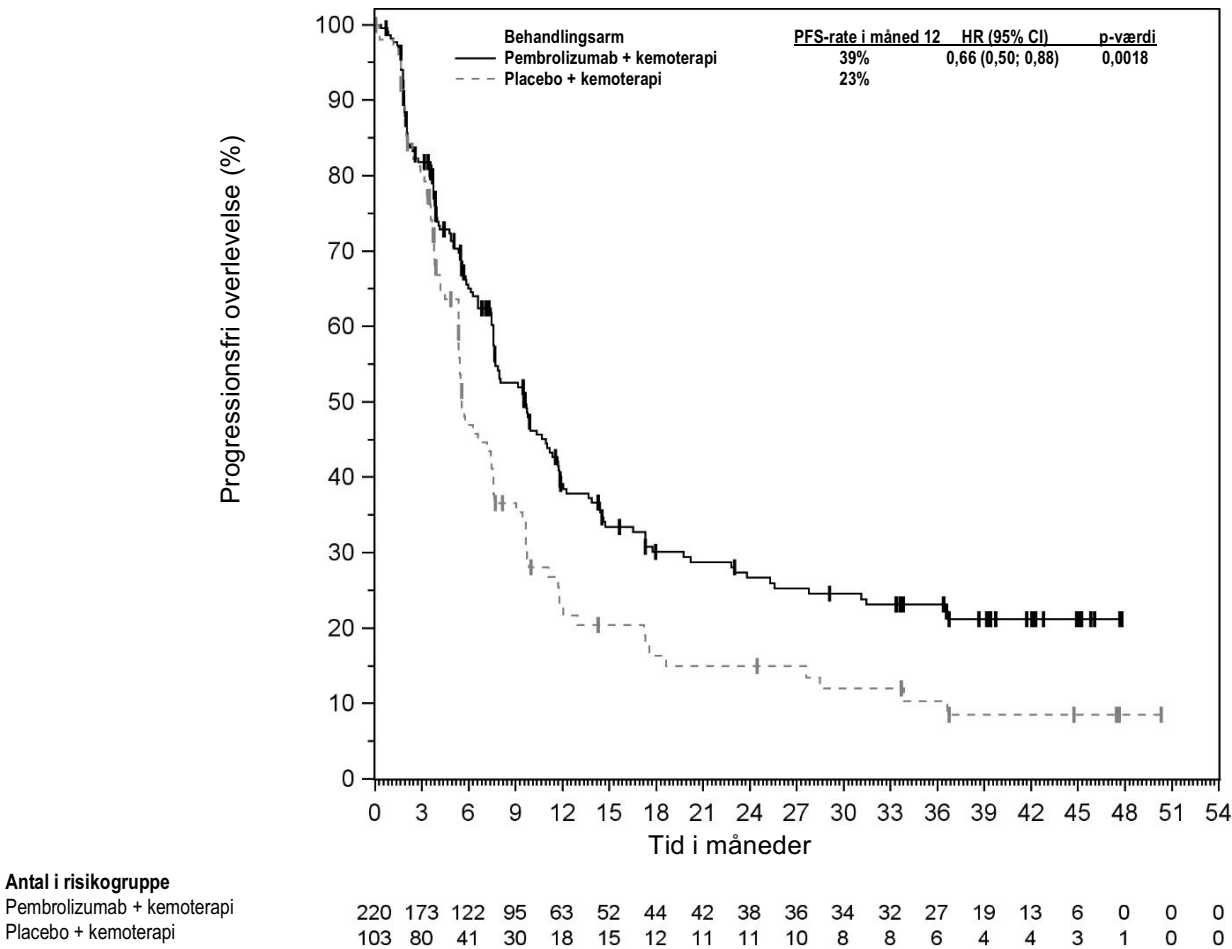
[§] Nominel p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra kemoterapi i studiet (taxan *versus* gemcitabin og carboplatin) og forudgående behandling med samme klasse af kemoterapi som neoadjuverende behandling (ja *versus* nej). Ved den præspecificerede interimanalyse af PFS (median opfølgningstid på 19,2 måneder) blev der nået statistisk signifikant superioritet for PFS ved at sammenligne pembrolizumab/kemoterapi med placebo/kemoterapi p-værdi 0,0012

[¶] Ensided p-værdi baseret på log rank-test stratificeret ud fra kemoterapi i studiet (taxan *versus* gemcitabin og carboplatin) og forudgående behandling med samme klasse af kemoterapi som neoadjuverende behandling (ja *versus* nej). OS-ræsultater opfyldte den præspecificerede grænse for virkning på 0,0113 for statistisk signifikans

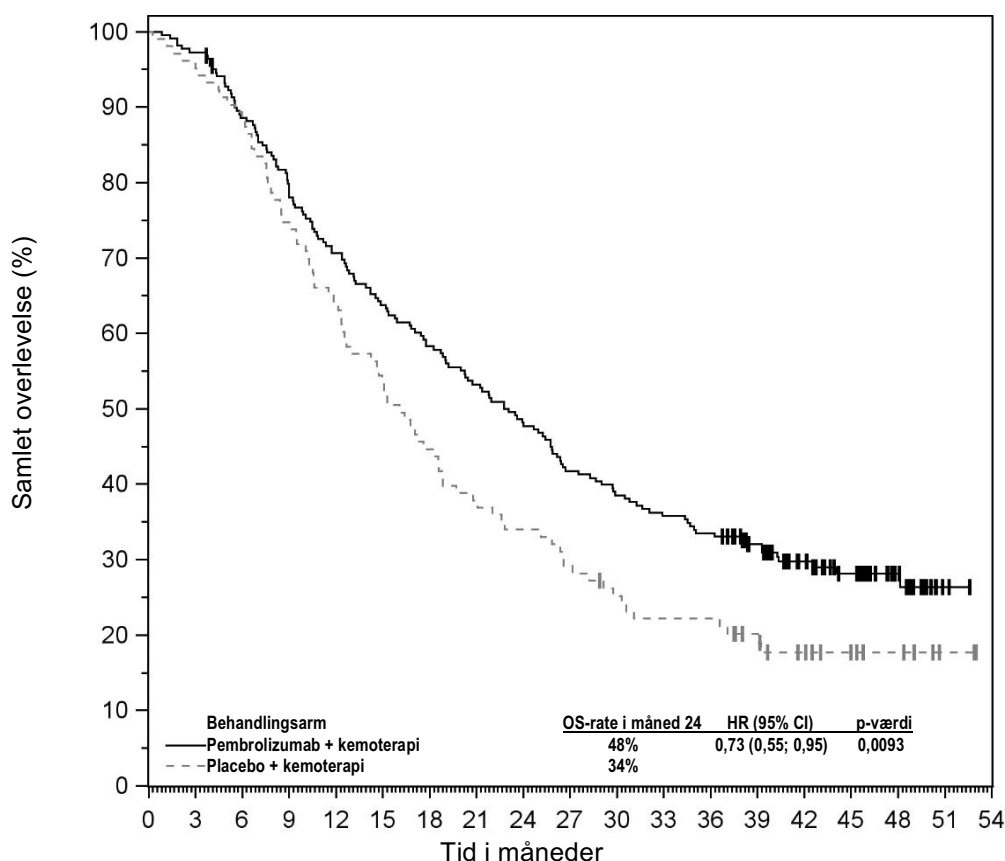
[#] Fra produktgrænsemetoden (*product-limit method*) (Kaplan-Meier) for censurerede data

+ Angiver, at der ikke er progressiv sygdom på tidspunktet for den sidste sygdomsvurdering

Figur 46: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10) i KEYNOTE-355



Figur 47: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10) i KEYNOTE-355



Antal i risikogruppe
Pembrolizumab + kemoterapi
Placebo + kemoterapi

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

Endometriecancer

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Kontrolleret studie med kombinationsbehandling til behandling af patienter med primær avanceret eller recidiverende EC

Pembrolizumabs virkning i kombination med paclitaxel og carboplatin blev undersøgt i KEYNOTE-868 (NRG-GY018), et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med 810 patienter med avanceret eller recidiverende endometriecancer, inklusive patienter med dMMR- og pMMR-tumorer. Patienterne havde ikke fået forudgående systemisk behandling eller havde fået forudgående kemoterapi som adjuverende behandling. Patienter, som havde fået forudgående adjuverende kemoterapi var egnede, hvis deres kemoterapifrie interval var mindst 12 måneder. Patienter med endometrioidt sarkom, inklusive karcinosarkom, eller patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede. Randomiseringen blev stratificeret ud fra MMR-status, ECOG-performance-status (0 eller 1 *versus* 2), og forudgående adjuverende kemoterapi. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge, paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/min i 6 serier, efterfulgt af pembrolizumab 400 mg hver 6. uge i op til 14 serier.
- Placebo hver 3. uge, paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/min i 6 serier, efterfulgt af placebo hver 6. uge i op til 14 serier.

Al studiemedicin blev administreret som en intravenøs infusion på dag 1 i hver behandlingsserie. Behandling fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i højst 20 serier (op til ca. 24 måneder). Patienter med målbar sygdom, der havde stabil sygdom defineret i henhold til RECIST, eller partielt respons ved afslutningen af serie 6, fik lov til at fortsætte behandlingen med paclitaxel og carboplatin sammen med pembrolizumab eller placebo i op til 10 serier efter investigators vurdering. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge i løbet af de første 9 måneder og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 810 randomiserede patienter havde 222 (27%) dMMR-tumorstatus, og 588 (73%) havde pMMR-tumorstatus.

Karakteristika for dMMR-populationen var: medianalder på 66 år (interval: 37 til 86), 55% i alderen 65 år eller derover; 79% kaukasiere, 9% sorte og 3% asiater; 5% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere; 64% med ECOG-performance-status 0, 33% med ECOG-performance-status 1 og 3% med ECOG-performance-status 2; 61% med recidiverende sygdom og 39% med primær eller persisterende sygdom; 5% havde fået forudgående adjuverende kemoterapi og 43% havde fået forudgående strålebehandling. De histologiske subtyper var endometrioidt karcinom (24% grad 1, 43% grad 2 og 14% grad 3), adenokarcinom - ikke yderligere specificeret (*Not Otherwise Specified*, (NOS)) (11%), og andet (8% inklusive dedifferentieret/udifferentieret karcinom, serøst karcinom og blandet epitelialt karcinom).

Karakteristika for pMMR-populationen var: medianalder på 66 år (interval: 29 til 94), 54% i alderen 65 år eller derover; 72% kaukasiere, 16% sorte og 5% asiater; 6% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere; 67% med ECOG-performance-status 0, 30% med ECOG-performance-status 1 og 3% med ECOG-performance-status 2; 56% med recidiverende sygdom og 44% med primær eller persisterende sygdom; 26% havde fået forudgående adjuverende kemoterapi og 41% havde fået forudgående strålebehandling. De histologiske subtyper var endometrioidt karcinom (17% grad 1, 19% grad 2 og 16% grad 3), serøst karcinom (26%), adenokarcinom NOS (10%), clearcelle karcinom (7%), og andet (5% inklusive blandet epitelialt karcinom og dedifferentieret/udifferentieret karcinom).

Det primære resultatmål var PFS baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST 1.1 i dMMR-populationen og pMMR-populationen. De sekundære resultatmål var OS, ORR og responsvarighed i dMMR-populationen og pMMR-populationen. Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i PFS for patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi i både dMMR-populationen og pMMR-populationen. Den mediane opfølgningstid var henholdsvis 13,6 måneder (interval: 0,6 til 39,4 måneder) og 8,7 måneder (interval: 0,1 til 37,2 måneder) i dMMR-populationen og pMMR-populationen. OS-endepunktet blev ikke vurderet formelt ved kontrol af multiplicitet. OS-resultaterne var umodne. Effekresultater ud fra MMR-status er opsummeret i tabel 49. Kaplan-Meier-kurver for PFS ud fra MMR-status er vist i henholdsvis figur 48 og 49.

Tabel 49: Effektræsultater i KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Endepunkt	dMMR-population		pMMR-population	
	Pembrolizumab med kemoterapi* n=110	Placebo med kemoterapi* n=112	Pembrolizumab med kemoterapi* n=294	Placebo med kemoterapi* n=294
PFS				
Antal (%) patienter med hændelse	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Median i måneder (95% CI)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
HR [†] (95% CI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-værdi [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Antal (%) patienter med hændelse	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
HR [†] (95% CI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Objektiv responsrate				
Antal deltagere med målbar sygdom ved baseline	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR [¶] % (95% CI)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)
Responsvarighed				
Median i måneder (interval)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

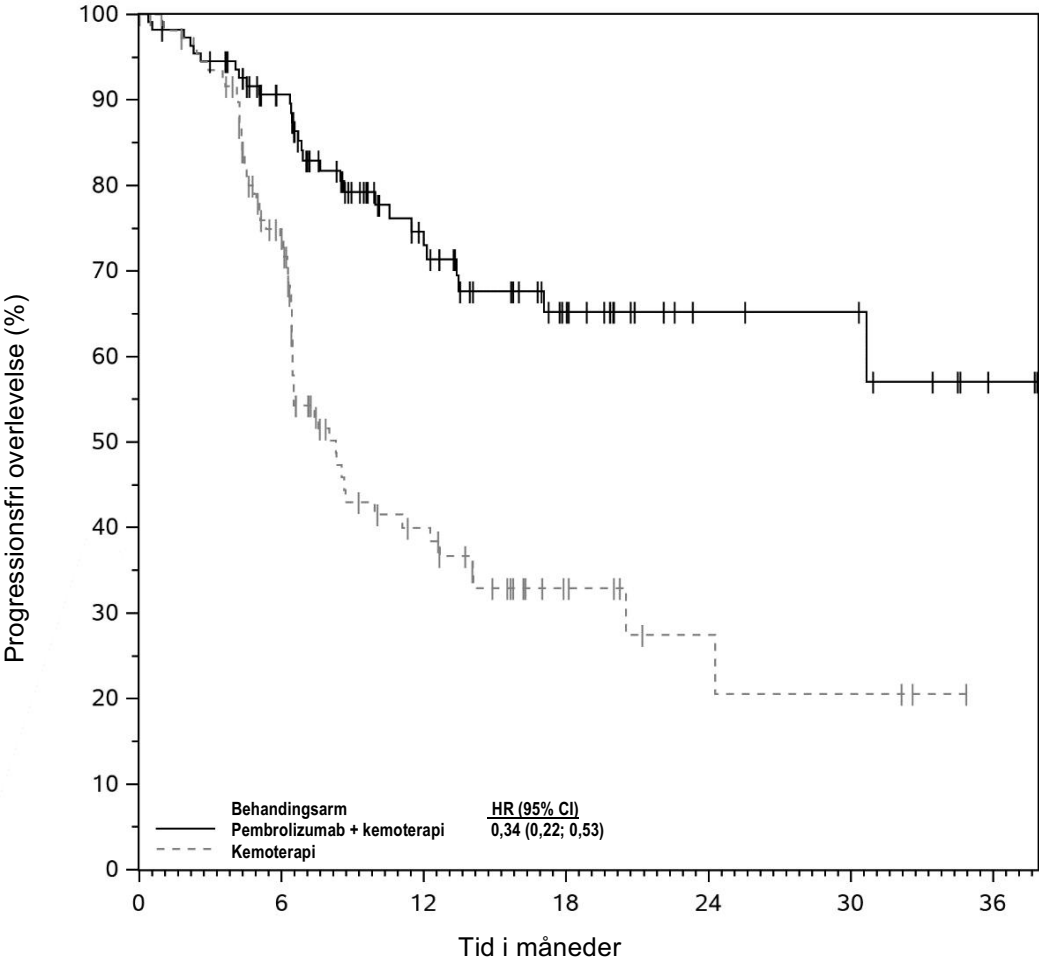
* Kemoterapi (paclitaxel og carboplatin)

† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

‡ Ensided p-værdi baseret på stratificeret log rank-test (sammenlignet med en alfagrænse på 0,00207 for dMMR og 0,00116 for pMMR)

¶ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons
NR = ikke nået

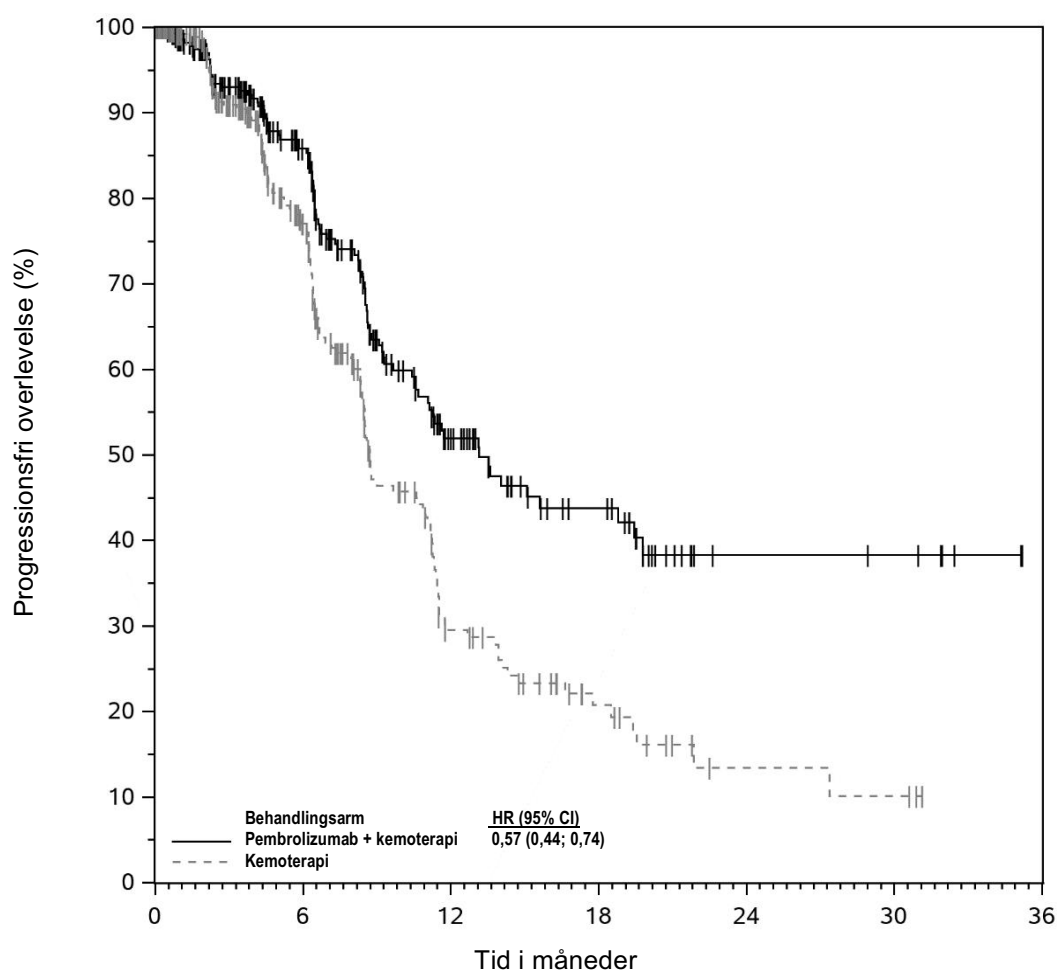
Figur 48: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i dMMR-populationen i KEYNOTE-868 (NRG-GY018)



Antal i risikogruppe
 Pembrolizumab + kemoterapi
 Kemoterapi

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

Figur 49: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i pMMR-populationen i KEYNOTE-868 (NRG-GY018)



Antal i risikogruppe							
Pembrolizumab + kemoterapi	294	162	57	29	7	6	0
Kemoterapi	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos patienter med avanceret EC, der tidligere har været i behandling med systemisk kemoterapi

Pembrolizumabs virkning i kombination med lenvatinib blev undersøgt i KEYNOTE-775, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med avanceret EC, som tidligere havde været i behandling med mindst et forudgående platinbaseret kemoterapiregime i enhver *setting*, inklusive neoadjuverende og adjuverende behandling. Deltagerne kan have fået op til 2 platinbaserede terapier i alt, så længe én af dem blev givet som neoadjuverende eller adjuverende behandling. Patienter med endometrioidt sarkom, karcinosarkom, allerede eksisterende grad ≥ 3 fistel, ukontrolleret blodtryk ($> 150/90$ mmHg), signifikant nedsat hjerte-kar-funktion eller kardiovaskulær hændelse inden for de seneste 12 måneder, eller patienter med aktiv autoimmun sygdom eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra MMR-status (dMMR eller pMMR [*mismatch repair proficient*]) ved hjælp af en valideret IHC-test. pMMR-stratum blev yderligere stratificeret ud fra ECOG-performance-status, geografisk område og tidligere strålebehandling mod pelvis. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsarme:

- pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge i kombination med lenvatinib 20 mg oralt en gang dagligt.
- investigators valg bestående af enten doxorubicin 60 mg/m² hver 3. uge, eller paclitaxel 80 mg/m² en gang om ugen, 3 uger med behandling/1 uge med stop af behandling.

Behandling med pembrolizumab og lenvatinib fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 og baseret på BICR-vurdering, uacceptabel toksicitet, eller for pembrolizumab, i højst 24 måneder. Administration af studiebehandlingen var tilladt efter sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST, hvis den behandlende investigator vurderede, at patienten havde klinisk gavn af og kunne tåle behandlingen. I alt 121/411 (29%) af de pembrolizumab- og lenvatinib-behandlede patienter fik fortsat studiebehandling efter sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST. Den mediane varighed af behandling efter progression var 2,8 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 8. uge.

I alt 827 patienter blev inkluderet og randomiseret til pembrolizumab i kombination med lenvatinib (n=411) eller investigators valg af doxorubicin (n=306) eller paclitaxel (n=110). *Baseline*-karakteristika for disse patienter var: medianalder på 65 år (interval: 30 til 86), 50% i alderen 65 år eller derover; 61% kaukasiere, 21% asiater og 4% sorte; ECOG-performance-status på 0 (59%) eller 1 (41%), og 84% med pMMR-tumorstatus og 16% med dMMR-tumorstatus. De histologiske subtyper var endometrioidt karcinom (60%), serøst karcinom (26%), clearcelle karcinom (6%), blandet (5%) og andet (3%). Alle 827 af disse patienter fik forudgående systemisk behandling for EC: 69% havde fået 1, 28% havde fået 2, og 3% havde fået 3 eller flere forudgående systemiske behandlinger. 37% af patienterne fik kun forudgående neoadjuverende eller adjuverende behandling.

De primære resultatmål var OS og PFS (baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1). Det sekundære resultatmål var ORR baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Ved den præspecificerede interimanalyse viste studiet en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS med en median opfølgningstid på 11,4 måneder (interval: 0,3 til 26,9 måneder). Den præspecificerede endelige analyse af OS med ca. 16 måneders yderligere opfølgning efter interimanalysen (samlet median opfølgningstid på 14,7 måneder [interval: 0,3 til 43,0 måneder]) blev udført uden justering for multiplicitet. Effektræsultater ud fra MMR-subgrupper var konsistente med de samlede studieresultater. Resultater for PFS, ORR og responsvarighed ved interimanalysen og OS-resultater ved den endelige analyse er opsummeret i tabel 50. Kaplan-Meier-kurver for den endelige analyse af OS og interimanalysen af PFS er vist i henholdsvis figur 50 og 51.

Tabel 50: Effektræsultater i KEYNOTE-775

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge Lenvatinib n=411	Kemoterapi* n=416
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	276 (67%)	329 (79%)
Median i måneder (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
HR [†] (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
PFS[§]		
Antal (%) patienter med hændelse	281 (68%)	286 (69%)
Median i måneder (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
HR [†] (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate[§]		
ORR [§] % (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Komplet respons	7%	3%
Partielt respons	25%	12%
p-værdi [¶]	< 0,0001	
Responsvarighed[§]		
Median i måneder [#] (interval)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doxorubicin eller paclitaxel

† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

‡ Ensideset nominal p-værdi for den endelige analyse baseret på stratificeret log rank-test. Ved den præspecificerede interimanalyse af OS med en median opfølgningstid på 11,4 måneder (interval: 0,3 til 26,9 måneder) blev der nået statistisk signifikant superioritet for OS ved at sammenligne kombinationen af pembrolizumab og lenvatinib med kemoterapi (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75], p-værdi < 0,0001)

§ Ved den præspecificerede interimanalyse

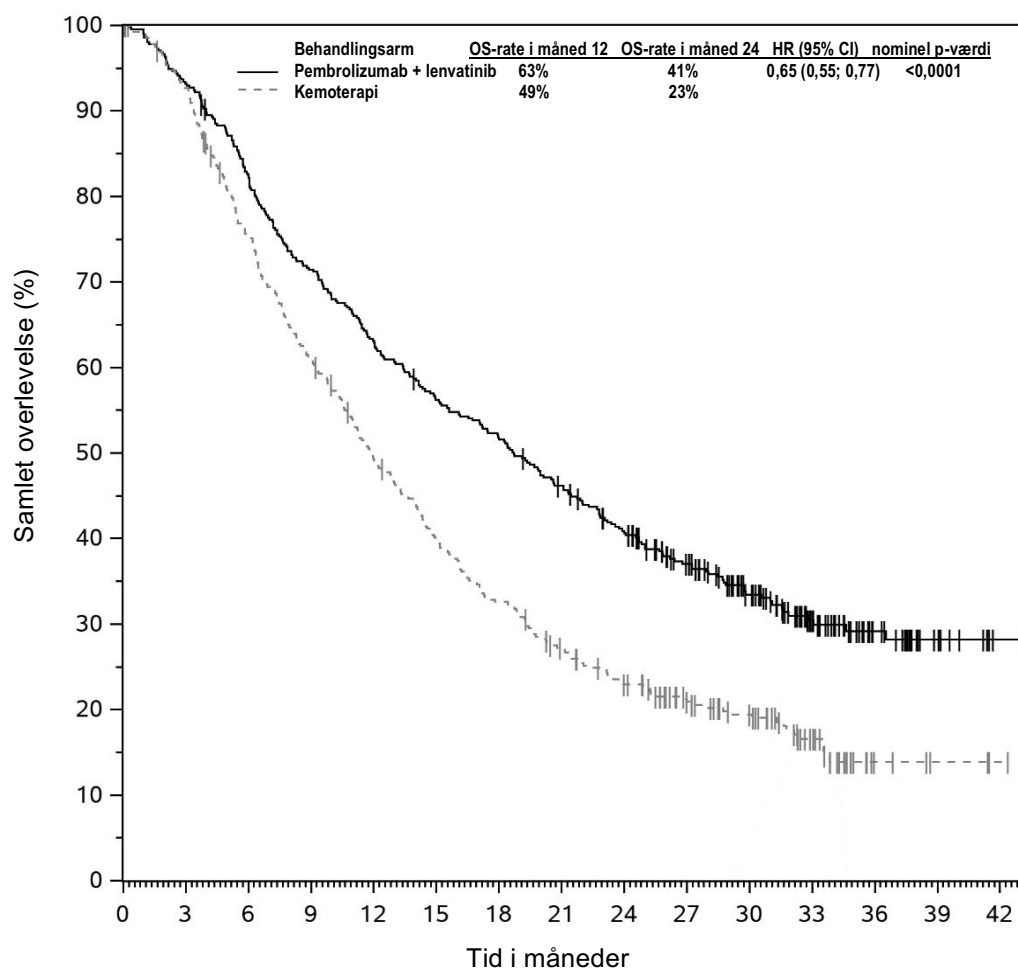
‡ Ensideset p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

§ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

¶ Baseret på Miettinen- og Nurminen-metoden stratificeret ud fra MMR-status, ECOG-performance-status, geografisk område og tidligere strålebehandling mod pelvis

Baseret på Kaplan-Meier-estimering

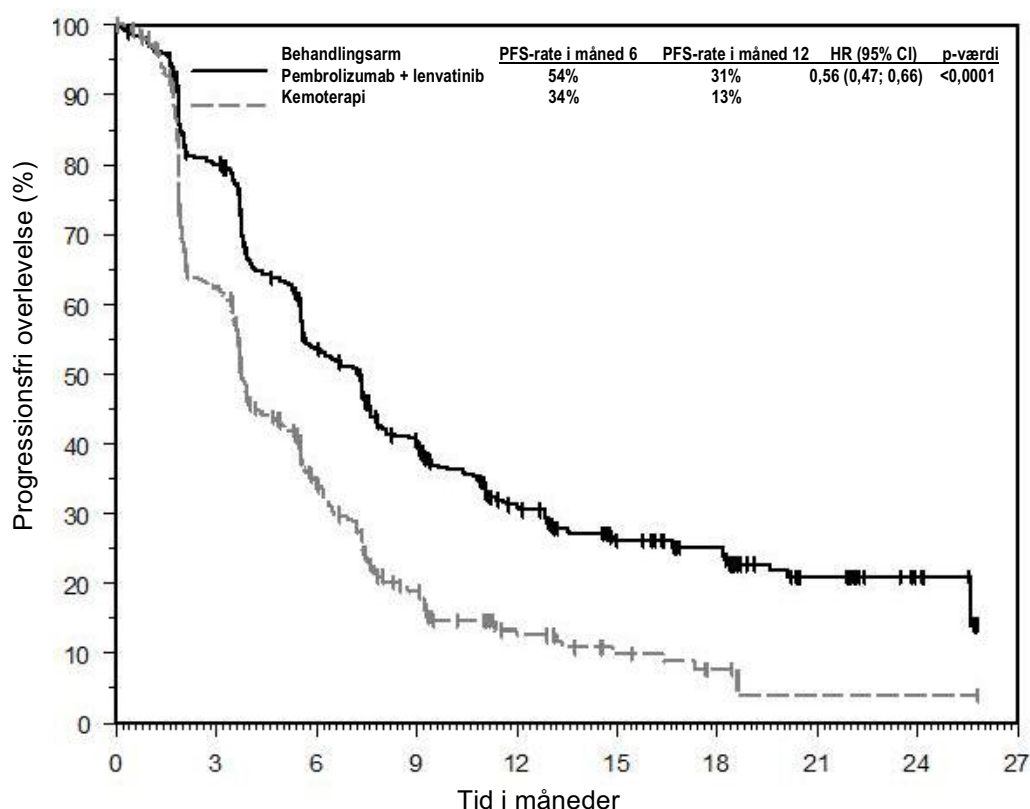
Figur 50: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-775 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Figur 51: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-775 (intent to treat-population)



Antal i risikogrupper

Pembrolizumab + lenvatinib:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Kemoterapi:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Cervixcancer

KEYNOTE-A18: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling med CRT hos patienter med lokal avanceret cervixcancer

Pembrolizumabs virkning i kombination med cisplatin og udvendig strålebehandling (*external beam radiation therapy*, (EBRT)) efterfulgt af brachyterapi (BT) blev undersøgt i KEYNOTE-A18, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 1.060 patienter med lokal avanceret cervixcancer, der ikke tidligere havde fået foretaget definitiv kirurgisk behandling, fået strålebehandling eller systemisk behandling for cervixcancer. Der var 601 patienter med FIGO (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) 2014 stadie III - IVA (tumorinvolvering af nedre vagina med eller uden sygdomsudvækst til bækkenvæggen eller hydronefroze/udslukt nyre eller har spredt sig til tilstødende bækkenorganer) med enten lymfeknude-positiv eller lymfeknude-negativ sygdom og 459 patienter med FIGO 2014 stadie IB2 - IIB (tumorlæsioner >4 cm eller klinisk synlige læsioner, som har spredt sig ud over livmoderen, men sygdomsudvækst når ikke bækkenvæggen eller den nederste tredjedel af vagina) med lymfeknude-positiv sygdom. Patienter med autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede. Randomiseringen blev stratificeret ud fra planlagt type EBRT (intensitetsmoduleret strålebehandling [IMRT] eller volumenmodulerende strålebehandling [VMAT] *versus* non-IMRT og non-VMAT), stadie ved screening for cervixcancer (FIGO 2014 stadie IB2 - IIB *versus* stadie III - IVA) og planlagt samlet dosis strålebehandling ([EBRT + BT dosis] på < 70 Gy *versus* ≥ 70 Gy i henhold til ækvivalent dosis [EQD2]). Patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de to behandlingsarme:

- Pembrolizumab 200 mg i.v. hver 3. uge (5 serier) samtidig med cisplatin 40 mg/m² i.v. ugentligt (5 serier, en valgfri sjette infusion kan administreres i henhold til lokal praksis) og strålebehandling (EBRT efterfulgt af BT), efterfulgt af pembrolizumab 400 mg i.v. hver 6. uge (15 serier).

- Placebo i.v. hver 3. uge (5 serier) samtidig med cisplatin 40 mg/m² i.v. ugentligt (5 serier, en valgfri sjette infusion kan administreres i henhold til lokal praksis) og strålebehandling (EBRT efterfulgt af BT), efterfulgt af placebo i.v. hver 6. uge (15 serier).

Behandling fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 efter investigators vurdering eller uacceptabel toksicitet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 12. uge i løbet af de første to år, hver 24. uge i år 3 og efterfølgende årligt.

Hos de 601 patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA sygdom inkluderet i KEYNOTE-A18 var *baseline*-karakteristika: medianalder på 51 år (interval: 22 til 87), 16% i alderen 65 år eller derover; 36% kaukasiere, 1% sorte, 34% asiater, 38% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere; 68% med ECOG-performance-status 0 og 32% med ECOG-performance-status 1; 93% med CPS $\geq$ 1; 71% havde positive lymfeknude(r) i bækkenet og/eller paraaortalt, 29% havde hverken positive lymfeknude(r) i bækkenet eller paraaortalt, 86% fik IMRT eller VMAT EBRT, 90% $\geq$ 70 Gy (EQD2). 84% havde histologi med planocellulært karcinom og 16% havde ikke-planocellulær histologi.

De primære resultatmål var PFS (baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST v1.1 eller histopatologisk bekræftelse) og OS. Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i PFS [0,70 (95% CI 0,55; 0,89; p-værdi 0,0020)] fra den første præspecificerede interimanalyse og OS [0,67 (95% CI 0,50; 0,90; p-værdi 0,0040)] fra den anden præspecificerede interimanalyse i den samlede population for patienter randomiseret til pembrolizumab med CRT sammenlignet med placebo med CRT. I tabel 51 opsummeres de vigtigste effektresultater fra den anden præspecificerede interimanalyse med patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA sygdom med en median opfølgningstid på 26,6 måneder (interval: 0,9 til 41,7 måneder). Kaplan-Meier-kurver for patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA sygdom for henholdsvis OS og PFS baseret på denne analyse er vist i figur 52 og 53.

Tabel 51: Effektresultater i KEYNOTE-A18 for patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA cervixcancer

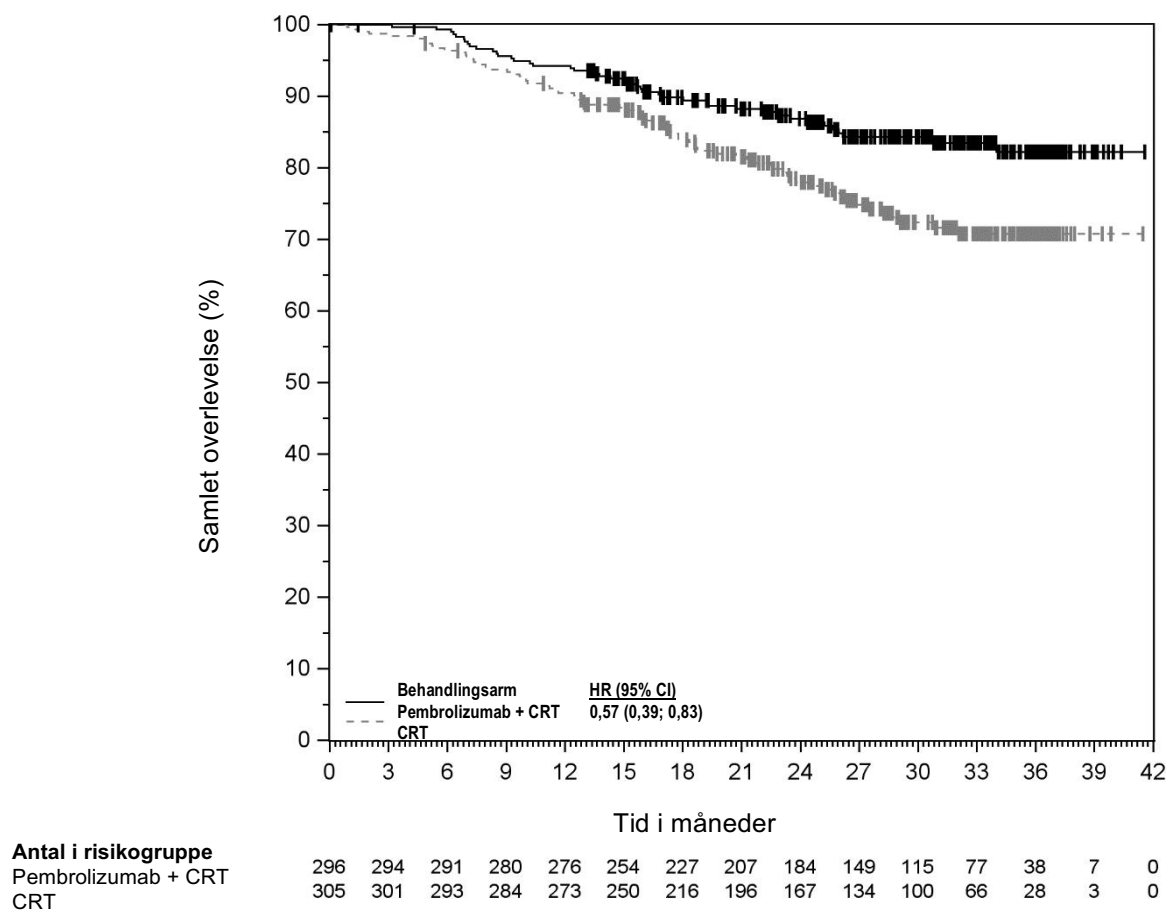
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge og 400 mg hver 6. uge med CRT n=296	Placebo med CRT n=305
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	43 (15%)	73 (24%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR* (95% CI)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS vurderet af investigator		
Antal (%) patienter med hændelse	79 (27%)	125 (41%)
Median i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (26,3; NR)
HR* (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	

* Baseret på den ikke-stratificerede Cox *proportional hazard*-model

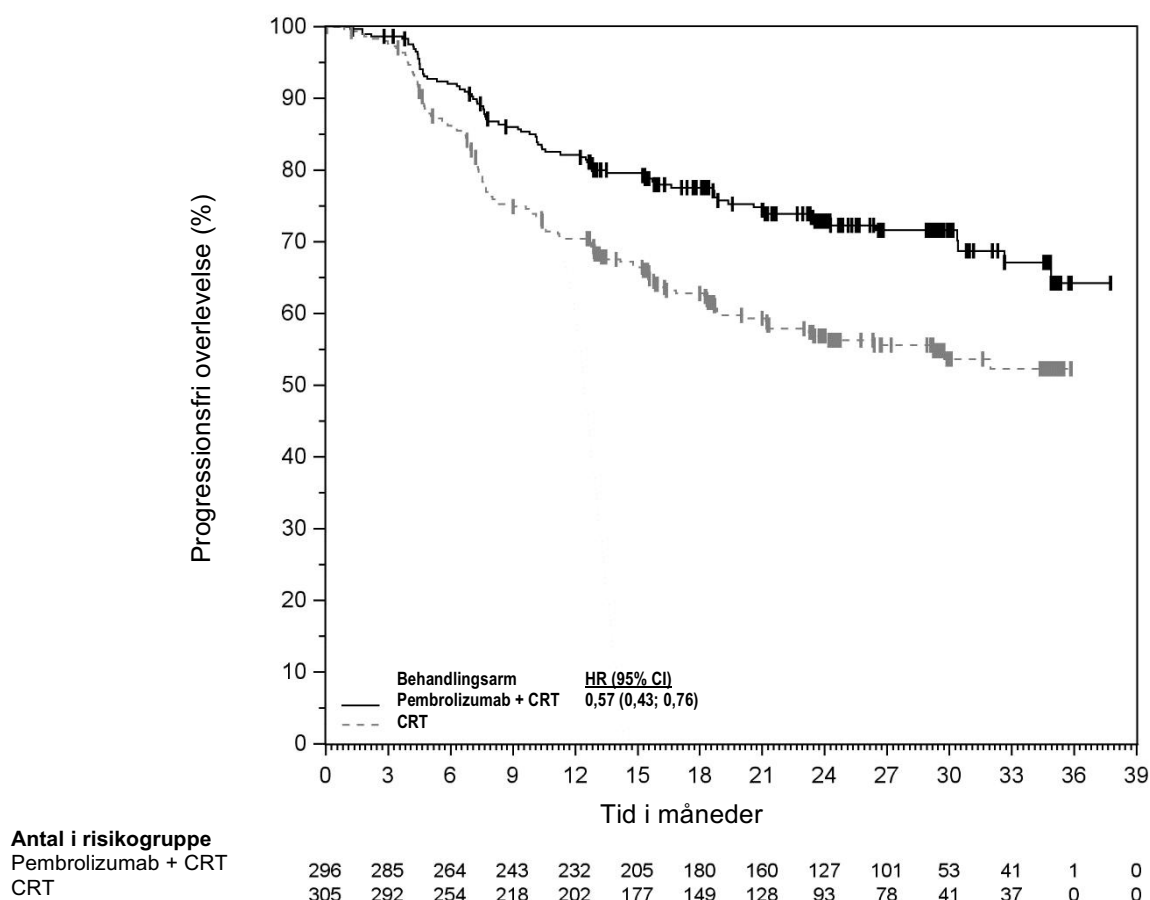
CRT = Kemostrålebehandling

NR = ikke nået

Figur 52: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-A18 for patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA cervixcancer



Figur 53: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-A18 for patienter med FIGO 2014 stadie III - IVA cervixcancer



KEYNOTE-826: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer

Pembrolizumabs virkning i kombination med paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og carboplatin, med eller uden bevacizumab, blev undersøgt i KEYNOTE-826, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 617 patienter med persisterende, recidiverende eller førstelinje metastatisk cervixcancer, som ikke tidligere har været behandlet med kemoterapi, undtagen konkomittant som et radiosensibiliserende stof. Patienter blev inkluderet uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra metastasestatus på diagnosetidspunktet, investigators beslutning om at anvende bevacizumab og PD-L1-status (CPS < 1 versus CPS 1 til < 10 versus CPS ≥ 10). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de to behandlingsgrupper:

- Behandlingsgruppe 1: Pembrolizumab 200 mg plus kemoterapi med eller uden bevacizumab.
- Behandlingsgruppe 2: Placebo plus kemoterapi med eller uden bevacizumab.

Investigator valgte en af følgende fire behandlingsregimer forud for randomisering:

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m²
2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5 mg/ml/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion. Alle studiebehandlinger blev administreret på dag 1 i hver 3-ugers behandlingsserie. Cisplatin kunne administreres på dag 2 i hver 3-ugers behandlingsserie. Bevacizumab behandling blev valgt af investigator forud for randomisering. Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Administration af pembrolizumab var tilladt efter sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST, hvis patienten var klinisk stabil, og investigator vurderede, at patienten havde en klinisk fordel. Vurdering af tumorstatus blev foretaget i uge 9, herefter hver 9. uge i løbet af det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Ud af 617 inkluderede patienter havde 548 patienter (89%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Blandt disse 548 inkluderede patienter med tumorer, som udtrykte PD-L1, blev 273 patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, og 275 patienter blev randomiseret til placebo i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab. *Baseline*-karakteristika for disse 548 patienter var: medianalder på 51 år (interval: 22 til 82), 16% i alderen 65 år eller derover; 59% kauasiere, 18% asiater, og 1% sorte; 37% spansk-talende amerikanere eller latinamerikanere; henholdsvis 56% og 43% med ECOG-performance-status 0 eller 1; 63% fik bevacizumab som studiebehandling; 21% med adenokarcinom og 5% havde en tumorhistologi med adenokarcinom; hos patienter med persisterende eller recidiverende sygdom med eller uden fjernmetastaser havde 39% kun fået forudgående kemo-strålebehandling, og 17% havde fået forudgående kemo-strålebehandling plus operation.

De primære resultatmål var OS og PFS baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST v1.1. De sekundære resultatmål var ORR og responsvarighed baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST v1.1. Ved en præspecificeret interimanalyse viste studiet statistisk signifikante forbedringer i OS (HR 0,64; 95% CI 0,50; 0,81; p-værdi = 0,0001) og PFS (HR 0,62; 95% CI 0,50; 0,77; p-værdi < 0,0001) for patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 , og som blev randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab. Studiet viste også statistisk signifikante forbedringer i OS og PFS i den samlede population. I tabel 52 opsummeres de vigtigste effektresultater for patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 i KEYNOTE-826 ved den endelige analyse med en median opfølgingsvarighed på 21,3 måneder. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS baseret på den endelige analyse er vist i figur 54 og 55.

Tabel 52: Effektræsultater i KEYNOTE-826 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge plus kemoterapi* med eller uden bevacizumab n=273	Placebo plus kemoterapi* med eller uden bevacizumab n=275
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	153 (56%)	201 (73%)
Median i måneder (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
HR [†] (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	171 (63%)	220 (80%)
Median i måneder (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
HR [†] (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR [¶] % (95% CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Komplet respons	26%	15%
Partielt respons	43%	36%
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% med varighed ≥ 12 måneder [#]	56	45
% med varighed ≥ 24 måneder [#]	48	30

* Kemoterapi (paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og carboplatin)

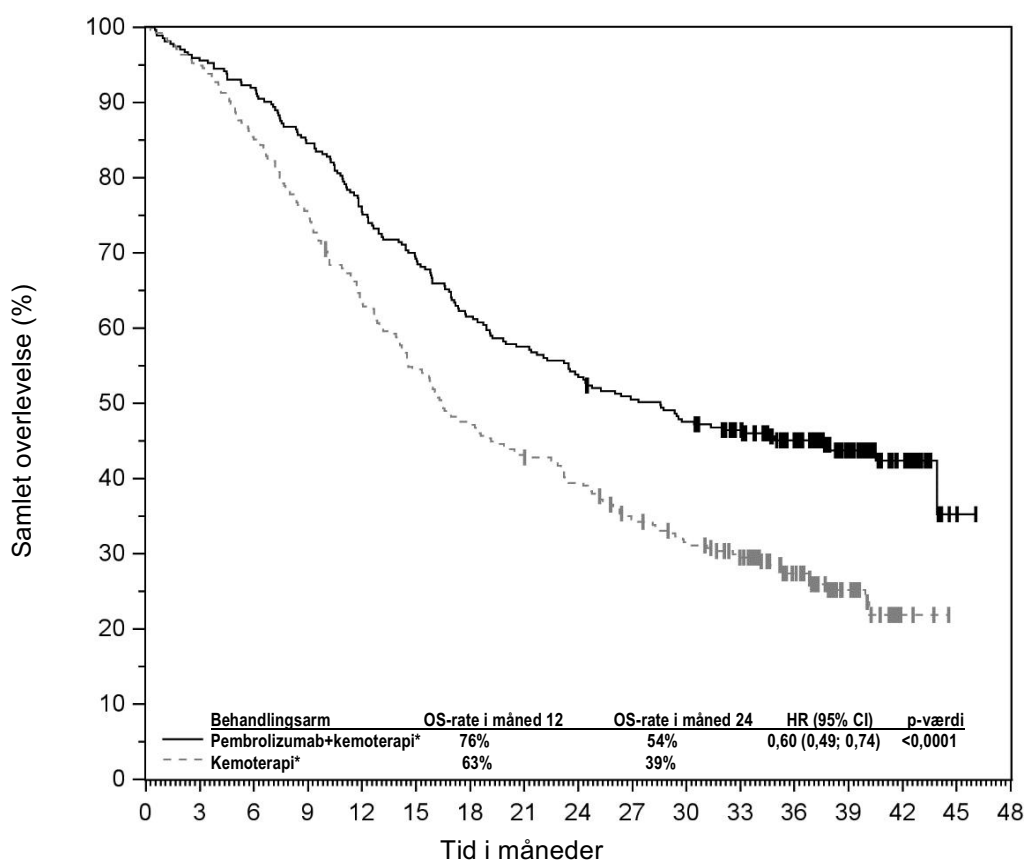
[†] Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

[‡] Nominel p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

[¶] Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

[#] Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 54: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-826

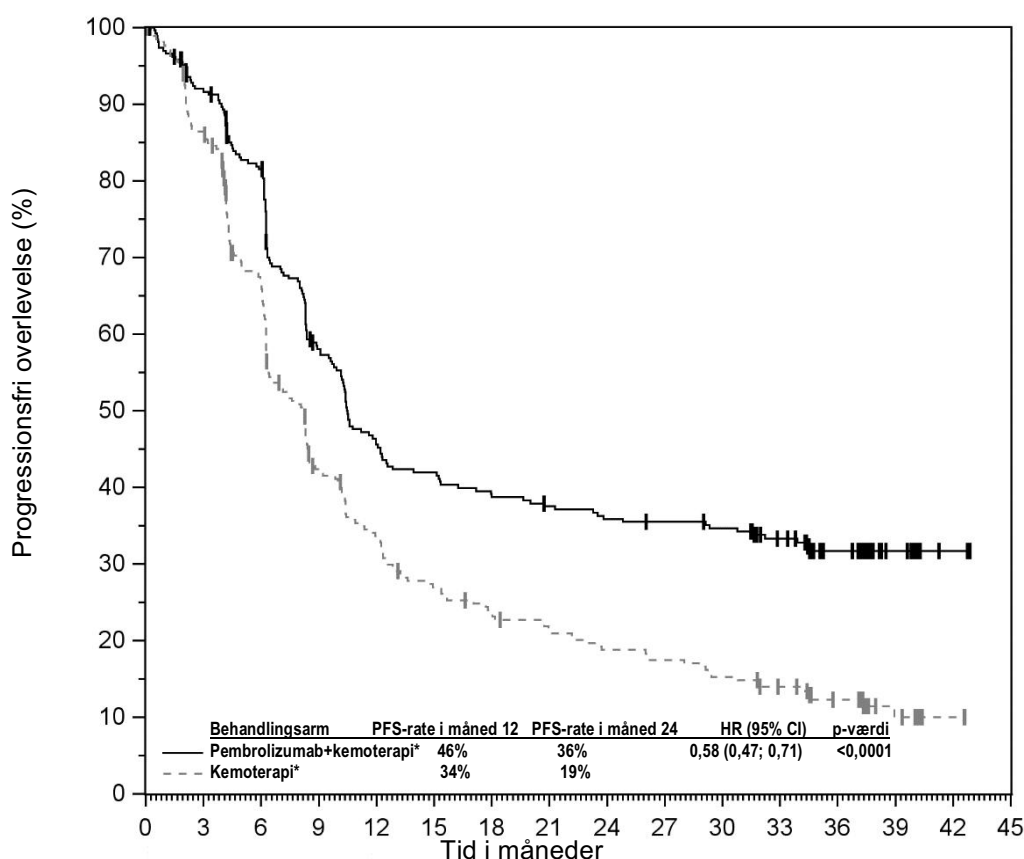


Antal i risikogruppe

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

* Kemoterapi (paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og carboplatin) med eller uden bevacizumab

Figur 55: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-826



Antal i risikogruppe

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

* Kemoterapi (paclitaxel og cisplatin eller paclitaxel og carboplatin) med eller uden bevacizumab

Adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang (GEJ)

KEYNOTE-811: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos behandlingsnaive patienter med lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang

Pembrolizumabs virkning i kombination med trastuzumab plus fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi blev undersøgt i KEYNOTE-811, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 698 patienter med HER2-positiv avanceret adenokarcinom i ventrikel eller i GEJ, uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus, som ikke tidligere har fået systemisk behandling for metastatisk sygdom. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, eller med sygdomme, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet.

Randomiseringen blev stratificeret ud fra PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1 eller < 1), kemoterapieregime (5-FU plus cisplatin [FP] eller capecitabin plus oxaliplatin [CAPOX]) og geografisk område (Europa/Israel/Nordamerika/Australien, Asien eller resten af verden). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de følgende behandlingsarme; al studiemedicin, bortset fra oral capecitabin, blev administreret som intravenøs infusion i hver 3-ugers behandlingsserie:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg ved første infusion og 6 mg/kg i efterfølgende serier, efterfulgt af investigators valg af kombinationskemoterapi bestående af cisplatin 80 mg/m² i op til 6 serier og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dage (FP) eller oxaliplatin 130 mg/m² i op til 6-8 serier og capecitabin 1.000 mg/m² to gange dagligt i 14 dage (CAPOX). Pembrolizumab blev administreret før trastuzumab og kemoterapi på dag 1 i hver serie.

- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg ved første infusion og 6 mg/kg i efterfølgende serier, efterfulgt af investigators valg af kombinationskemoterapi bestående af cisplatin 80 mg/m² i op til 6 serier og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dage (FP) eller oxaliplatin 130 mg/m² i op til 6-8 serier og capecitabin 1.000 mg/m² to gange dagligt i 14 dage (CAPOX). Placebo blev administreret før trastuzumab og kemoterapi på dag 1 i hver serie.

Behandling med pembrolizumab, trastuzumab og kemoterapi eller placebo, trastuzumab og kemoterapi fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 og baseret på BICR-vurdering, uacceptabel toksicitet, eller i højst 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 6. uge.

Blandt de 698 randomiserede patienter i KEYNOTE-811 havde 594 (85%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen.

Baseline-karakteristika for de 594 patienter med PD-L1-tumorekspression CPS $\geq$ 1 inkluderede: medianalder på 63 år (interval: 19 til 85), 43% i alderen 65 år eller derover; 80% mænd; 63% kaukasiere, 33% asiater og 0,7% sorte; 42% med ECOG-performance-status 0 og 58% med ECOG-performance-status 1. 98% af patienterne havde metastatisk sygdom (stadie IV) og 2% havde lokalt avanceret ikke-resektabel sygdom. 95% (n=562) havde tumorer, som ikke var MSI-H, 1% (n=8) havde MSI-H-tumorer, og hos 4% (n=24) var MSI-status ikke kendt. 85% af patienterne fik CAPOX.

De primære resultatomål var PFS, baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1, og OS. De sekundære resultatomål inkluderede ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Ved den anden interimanalyse i den samlede population viste studiet en statistisk signifikant forbedring i PFS (HR 0,72; 95% CI 0,60; 0,87; p-værdi 0,0002) for patienter randomiseret til armen med pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med trastuzumab og kemoterapi. Ved denne interimanalyse var der ingen statistisk signifikant forskel med hensyn til OS. Den mediane opfølgningstid var 15,4 måneder (interval: 0,3 til 41,6 måneder). Ved den første interimanalyse, som blev udført på de første 264 randomiserede patienter i den samlede population (133 patienter i armen med pembrolizumab og 131 i placeboarmen), blev der observeret en statistisk signifikant forbedring i ORR (74,4% *versus* 51,9%, hvilket udgjorde en forskel på 22,7% i ORR, [95% CI: 11,2; 33,7]; p-værdi 0,00006).

I tabel 53 opsummeres de vigtigste effektresultater ved den anden interimanalyse for den præspecificerede subgruppe af patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1, og figur 56 og 57 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS.

Tabel 53: Effektræsultater for patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1) i KEYNOTE-811

Endepunkt	Pembrolizumab Trastuzumab og kemoterapi n=298	Placebo Trastuzumab og kemoterapi n=296
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	199 (67%)	215 (73%)
Median i måneder (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
HR* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-værdi†	0,0001	
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	167 (56%)	183 (62%)
Median i måneder (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
HR* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-værdi†	0,0143	
Objektiv responsrate		
ORR‡% (95% CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Komplet respons	14%	10%
Partielt respons	59%	49%
p-værdi#	0,00008	
Responsvarighed		
Median i måneder (interval)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% med varighed $\geq$ 6 måneder¶	75%	67%
% med varighed $\geq$ 12 måneder¶	49%	41%

* Baseret på den ikke-stratificerede Cox *proportional hazard*-model

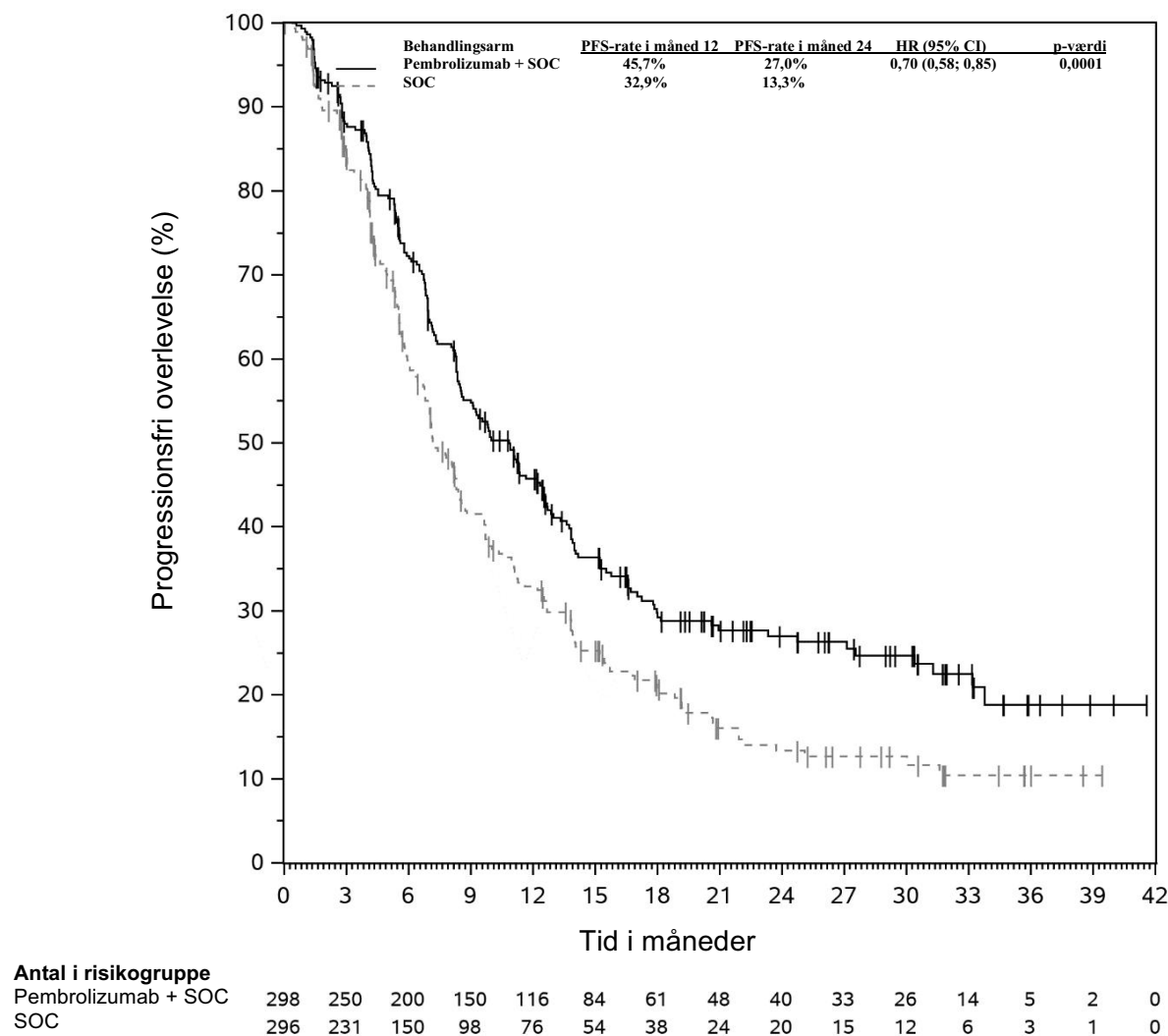
† Nominel p-værdi baseret på ikke-stratificeret log rank-test; ingen formel testning blev udført hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1)

‡ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

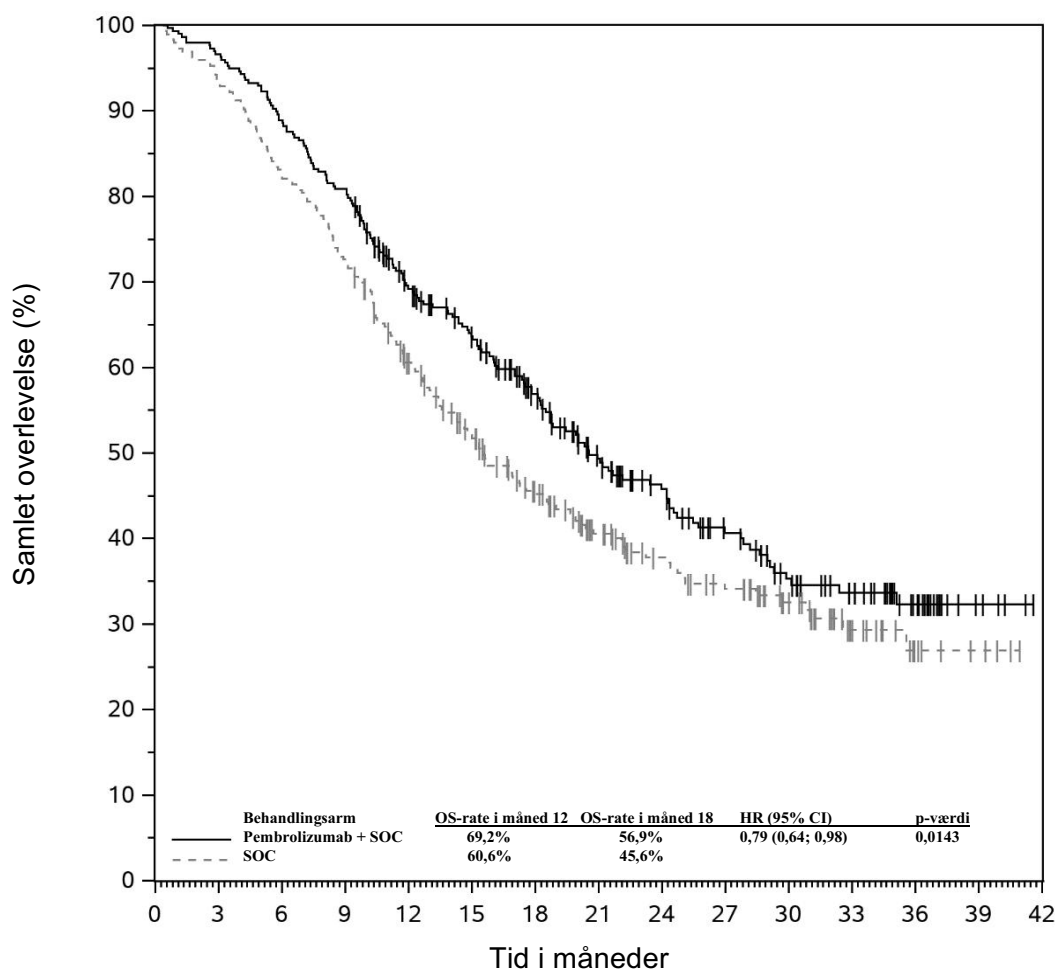
Nominel p-værdi baseret på den ikke-stratificerede Miettinen- og Nurminen-metode; ingen formel testning blev udført hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1)

¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 56: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-811



Figur 57: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-811



Antal i risikogruppe															
Pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos behandlingsnaive patienter med lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang

Pembrolizumabs virkning i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi blev undersøgt i KEYNOTE-859, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 1.579 patienter med HER2-negativ avanceret adenokarcinom i ventrikel eller i GEJ, uanset PD-L1-tumoreksppressionsstatus, som ikke tidligere har fået systemisk behandling for metastatisk sygdom. Forudgående neoadjuverende og/eller adjuverende behandling var tilladt, hvis den blev gennemført mindst 6 måneder før randomisering. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, med en sygdomstilstand, som krævede behandling med immunsuppressiva, eller patienter, som havde fået forudgående behandling med immun-checkpoint-hæmmere, var uegnede til studiet.

Randomiseringen blev stratificeret ud fra PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1 eller < 1), kemoterapiregime (5-FU plus cisplatin [FP] eller capecitabin plus oxaliplatin [CAPOX]) og geografisk område (Europa/Israel/Nordamerika/Australien, Asien eller resten af verden).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de følgende behandlingsarme; al studiemedicin, bortset fra oral capecitabin, blev administreret som intravenøs infusion i hver 3-ugers behandlingsserie:

- Pembrolizumab 200 mg, investigators valg af kombinationskemoterapi bestående af cisplatin 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dage (FP) eller oxaliplatin 130 mg/m² og capecitabin 1.000 mg/m² to gange dagligt i 14 dage (CAPOX) i op til 35 serier. Varighed af behandlingen med cisplatin eller oxaliplatin kunne begrænses til 6 serier i henhold til lokale retningslinjer i de enkelte lande. Pembrolizumab blev administreret før kemoterapi på dag 1 i hver serie.
- Placebo, investigators valg af kombinationskemoterapi bestående af cisplatin 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag i 5 dage (FP) eller oxaliplatin 130 mg/m² og capecitabin 1.000 mg/m² to gange dagligt i 14 dage (CAPOX) i op til 35 serier. Varighed af behandlingen med cisplatin eller oxaliplatin kunne begrænses til 6 serier i henhold til lokale retningslinjer i de enkelte lande. Placebo blev administreret før kemoterapi på dag 1 i hver serie.

Behandlingen med pembrolizumab og kemoterapi eller placebo og kemoterapi fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1 og baseret på BICR-vurdering, uacceptabel toksicitet, eller i højst 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 6. uge.

Blandt de 1.579 patienter i KEYNOTE-859 havde 1.235 (78%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1. PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. *Baseline*-karakteristika for de 1.235 patienter med PD-L1-tumorekspression CPS $\geq$ 1 inkluderede: medianalder på 62 år (interval: 24 til 86), 40% i alderen 65 år eller derover; 70,4% mænd; 55,5% kauasiere; 33,1% asiater; 36,5% med ECOG-performance-status 0 og 63,5% med ECOG-performance-status 1. 96% af patienterne havde metastatisk sygdom (stadie IV) og 4% havde lokalt avanceret ikke-resektabel sygdom. 5% (n=66) havde MSI-H-tumorer. 86% af patienterne fik CAPOX.

Det primære resultatmål var OS. Yderligere sekundære resultatmål inkluderede PFS, ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1.

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS (HR 0,78; 95% CI 0,70; 0,87; p-værdi < 0,0001), PFS (HR 0,76; 95% CI 0,67; 0,85; p-værdi < 0,0001) og ORR (51% [95% CI 47,7; 54,8] *versus* 42% [95% CI 38,5; 45,5]; p-værdi 0,00009) hos patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi i den samlede population. Den mediane opfølgningstid var 12 måneder (interval: 0,1 til 45,9 måneder). I tabel 54 opsummeres de vigtigste effektresultater for den præspecificerede subgruppe af patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS $\geq$ 1, og figur 58 og 59 viser Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS.

Tabel 54: Effekresultater for patienter med PD-L1-ekspression (CPS $\geq$ 1) i KEYNOTE-859

Endepunkt	Pembrolizumab Fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi n=618	Placebo Fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi n=617
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	464 (75%)	526 (85%)
Median i måneder* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
HR [†] (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	443 (72%)	483 (78%)
Median i måneder* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
HR [†] (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-værdi [‡]	< 0,0001	
Objektiv responsrate		
ORR [§] (95% CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Komplet respons	10%	6%
Partielt respons	42%	37%
p-værdi [¶]	0,00041	
Responsvarighed		
Median i måneder* (interval)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% med varighed $\geq$ 12 måneder*	41%	26%

* Baseret på Kaplan-Meier-estimering

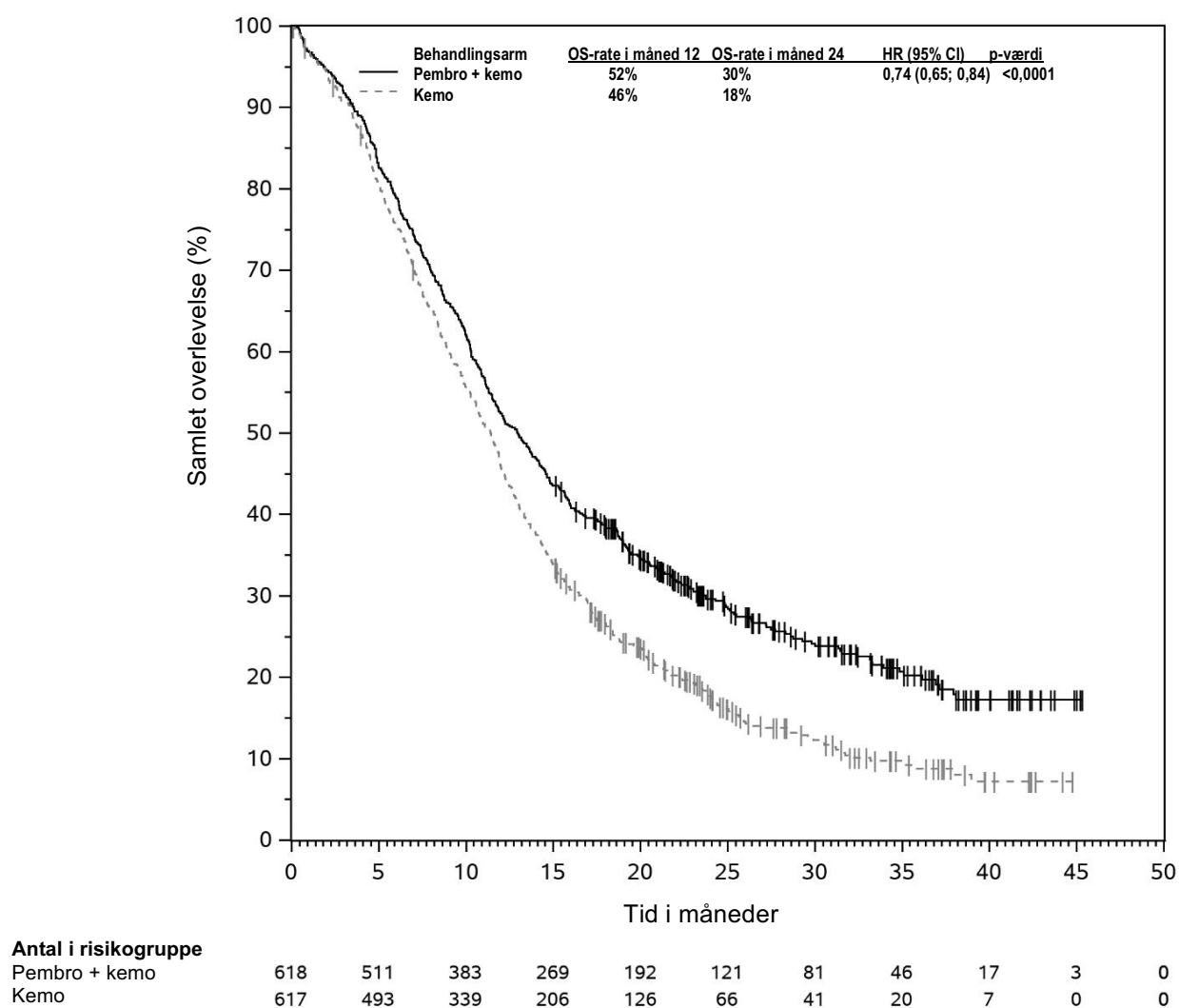
† Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

‡ Ensided p-værdi baseret på stratificeret log rank-test

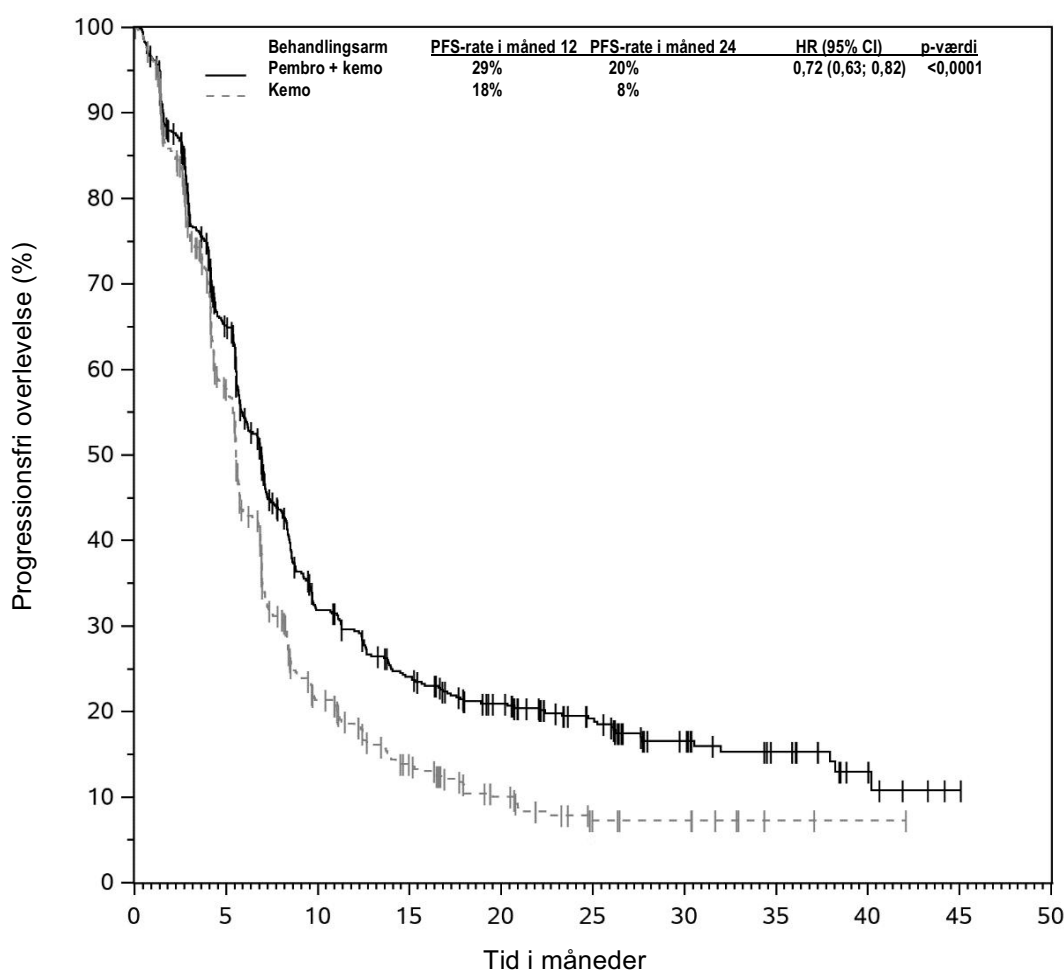
§ Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

¶ Ensided p-værdi baseret på den stratificerede Miettinen- og Nurminen-metode

Figur 58: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-859



Figur 59: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm hos patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1) i KEYNOTE-859



Antal i risikogruppe											
Pembro + kemo	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Kemo	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

Der blev udført en analyse i KEYNOTE-859 hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 til < 10 eller CPS ≥ 10 i begge arme (se tabel 55).

Tabel 55: Effektræsultater ud fra PD-L1-ekspression i KEYNOTE-859

Endepunkt	Pembrolizumab-kombinations-behandling n=337	Kemoterapi n=345	Pembrolizumab-kombinations-behandling n=279	Kemoterapi n=272
	CPS ≥ 1 til < 10		CPS ≥ 10	
HR for OS (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79) [†]	
HR for PFS (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76) [†]	
ORR [§] (95% CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

* Hazard ratio (pembrolizumab-kombinationsbehandling sammenlignet med kemoterapi) baseret på den ikke-stratificerede Cox proportional hazard-model

[†] Hazard ratio (pembrolizumab-kombinationsbehandling sammenlignet med kemoterapi) baseret på den stratificerede Cox proportional hazard-model

[§] Respons: Bedste objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

Galdevejskræft (BTC)

KEYNOTE-966: Kontrolleret studie med kombinationsbehandling hos patienter med lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk BTC

Pembrolizumabs virkning i kombination med gemcitabin og cisplatin blev undersøgt i KEYNOTE-966, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 1.069 patienter med lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk BTC, som ikke tidligere har fået systemisk behandling for avanceret sygdom. Patienterne blev inkluderet uanset PD-L1-tumorekspression. Patienterne skal have haft acceptable bilirubinniveauer i serum ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller direkte bilirubin $\leq \text{ULN}$ for deltagere med total bilirubinniveauer $> 1,5 \times \text{ULN}$) og enhver klinisk signifikant galdevejsobstruktion skulle være aflastet før randomisering. Patienter med autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, eller en sygdomstilstand, som krævede behandling med immunsuppressiva, var uegnede til studiet. Randomiseringen blev stratificeret ud fra geografisk område (Asien *versus* ikke-Asien), lokalt avanceret *versus* metastatisk, og oprindelsessted (galdeblære, intrahepatisk eller ekstrahepatisk kolangiokarcinom).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de to behandlingsgrupper:

- Pembrolizumab 200 mg på dag 1 plus gemcitabin 1.000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² på dag 1 og dag 8 hver 3. uge.
- Placebo på dag 1 plus gemcitabin 1.000 mg/m² og cisplatin 25 mg/m² på dag 1 og dag 8 hver 3. uge.

Al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion. Behandlingen fortsatte indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. For pembrolizumab fortsatte behandlingen i højst 35 serier eller i ca. 24 måneder. For cisplatin måtte behandlingen administreres i højst 8 serier og for gemcitabin måtte behandlingen fortsættes efter 8 serier. Vurdering af tumorstatus blev foretaget ved *baseline* og herefter hver 6. uge til og med uge 54, og efterfølgende hver 12. uge.

Karakteristika for studiepopulationen var medianalder på 64 år (interval: 23 til 85), 47% i alderen 65 år eller derover; 52% mænd; 49% kaukasiere, 46% asiater; 46% med ECOG-performance-status 0 og 54% med ECOG-performance-status 1. 31% af patienterne havde hepatitis B-infektion i anamnesen, og 3% havde hepatitis C-infektion i anamnesen.

Det primære resultatmål var OS og de sekundære resultatmål var PFS, ORR og responsvarighed baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST 1.1. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS ved den endelige analyse for patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi. I tabel 56 opsummeres de vigtigste effektresultater, og figur 60 og 61 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS baseret på den endelige analyse med en median opfølgningstid på 11,6 måneder (interval: 0,2 til 37,5 måneder).

Tabel 56: Effekresultater i KEYNOTE-966

Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge med gemcitabin/cisplatin n=533	Placebo med gemcitabin/cisplatin n=536
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	414 (78%)	443 (83%)
Median i måneder (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
HR* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-værdi†	0,0034	
PFS		
Antal (%) patienter med hændelse	428 (80%)	448 (84%)
Median i måneder (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
HR* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-værdi‡	0,0171	
Objektiv responsrate		
ORR% (95% CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Komplet respons (%)	2,6%	1,7%
Partielt respons (%)	26,6%	26,7%
p-værdi ^a	0,3610	
Responsvarighed ^{§, ¶}		
Median i måneder (interval)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% med varighed ≥ 6 måneder¶	65%	55%
% med varighed ≥ 12 måneder¶	38%	27%

* Baseret på den stratificerede Cox *proportional hazard*-model

† Ensidede p-værdi baseret på stratificeret log rank-test. OS-resultatet opfyldte det præspecificerede ensidede signifikansniveau på 0,0200

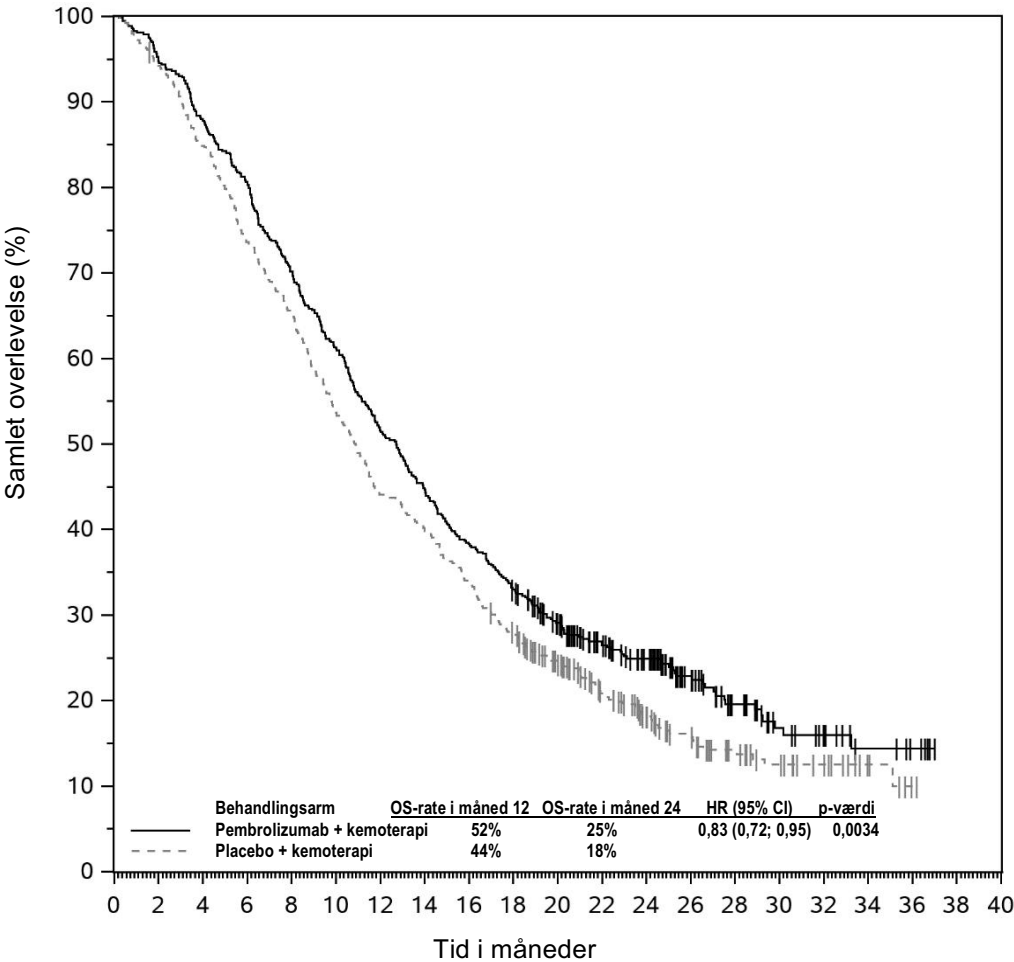
‡ Ensidede p-værdi baseret på stratificeret log rank-test. PFS-resultatet opfyldte ikke det præspecificerede ensidede signifikansniveau på 0,0125

^α Ensidede p-værdi baseret på den stratificerede Miettinen- og Nurminen-metode. ORR-resultatet opfyldte ikke det præspecificerede ensidede signifikansniveau på 0,0125

§ Baseret på patienter med objektive respons, der er bekræftet komplet eller partielt respons

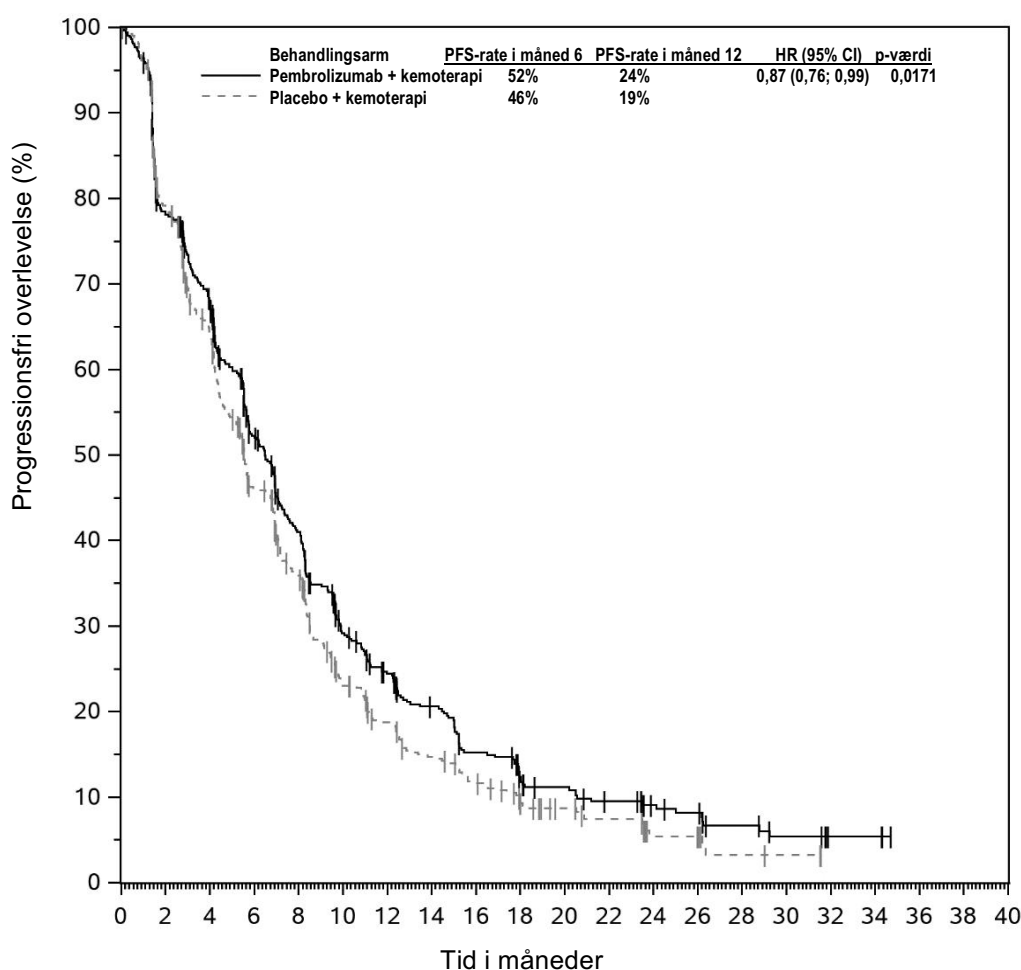
¶ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

Figur 60: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-966 (intent to treat-population)



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

Figur 61: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-966 (intent to treat-population)



Antal i risikogruppe

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

Ovariecancer

KEYNOTE-B96: Kontrolleret studie af kombinationsbehandling hos patienter med platinresistent ovariecancer

Pembrolizumabs virkning i kombination med paclitaxel, med eller uden bevacizumab, blev undersøgt i KEYNOTE-B96, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, som inkluderede 643 patienter med histologisk bekræftet epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer med en eller to forudgående systemiske behandlingsregimer. Forudgående behandling skal omfatte mindst en platinbaseret behandling med radiografiske tegn på sygdomsprogression inden for 6 måneder efter den sidste dosis. Forudgående behandling med en anti-PD-1/PD-L1-hæmmer, PARP-hæmmer eller bevacizumab var tilladt. Patienter med autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år forud for behandling, eller en sygdomstilstand, som krævede behandling med immunsuppressiva, og patienter med primær platinrefraktær sygdom, var uegnede til studiet.

Randomiseringen blev stratificeret ud fra investigators beslutning om at anvende bevacizumab eller ej, geografisk område og PD-L1-status (CPS < 1 versus CPS 1 til < 10 versus CPS ≥ 10). Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de to behandlingsgrupper:

- Pembrolizumab 400 mg hver 6. uge plus paclitaxel 80 mg/m² med eller uden bevacizumab 10 mg/kg.
- Placebo hver 6. uge plus paclitaxel 80 mg/m² med eller uden bevacizumab 10 mg/kg.

Al studiemedicin blev administreret som intravenøs infusion. Pembrolizumab 400 mg eller placebo blev administreret på dag 1 i hver 6-ugers behandlingsserie, og paclitaxel 80 mg/m² blev administreret på

dag 1, 8 og 15 i hver 3-ugers behandlingsserie. Muligheden for anvendelse af bevacizumab blev besluttet af investigator forud for randomisering. Bevacizumab 10 mg/kg blev administreret på dag 1 i en 2-ugers behandlingsserie. Behandling med pembrolizumab fortsatte indtil sygdomsprogression defineret i henhold til RECIST v1.1, uacceptabel toksicitet eller i højst 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev foretaget ved uge 9 og herefter hver 9. uge i løbet af det første år, og efterfølgende hver 12. uge.

Blandt de 643 patienter i KEYNOTE-B96 havde 466 (72%) tumorer, som udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 . PD-L1-status blev bestemt ved hjælp af PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen. Karakteristika for studiepopulationen for disse 466 patienter var: medianalder på 62 år (interval: 37 til 85), 38% i alderen 65 år eller derover; 67% kaukasiere, 20% asiater og 2% sorte; 13% spansktalende amerikanere eller latinamerikanere; henholdsvis 55% og 44% med ECOG-performance-status 0 eller 1; 73% fik bevacizumab som studiebehandling; 64% fik to forudgående behandlingslinjer, og 36% af patienterne havde fået en forudgående behandlingslinje, procentdelen af patienter, som fik forudgående systemisk behandling, inkluderer: 46% med bevacizumab, 39% med en PARP-hæmmer, eller 3% med en anti-PD-1/PD-L1-hæmmer. 89% havde *high-grade* serøs histologi.

Det primære resultatmål var PFS baseret på investigators vurdering i henhold til RECIST v1.1. Det sekundære resultatmål var OS. Ved den første præspecificerede interimanalyse viste studiet statistisk signifikant forbedring i PFS for patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med paclitaxel med eller uden bevacizumab sammenlignet med placebo i kombination med paclitaxel med eller uden bevacizumab i den samlede population (HR = 0,70 [95% CI: 0,58; 0,84; p-værdi < 0,0001]; median opfølgningstid på 11,8 måneder [interval: 0,1 til 27,0 måneder]) og hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 CPS ≥ 1 . Studiet viste statistisk signifikant forbedring i OS for patienter randomiseret til pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, hvis tumorer udtrykte PD-L1 CPS ≥ 1 ved den anden præspecificerede interimanalyse og i den samlede population (HR = 0,82 [95% CI: 0,69; 0,97; p-værdi 0,0115]) ved den endelige analyse med en median opfølgningstid på 15,6 måneder (interval: 0,1 til 44,1 måneder).

Tabel 57 opsummerer effektresultaterne hos patienter, hvis tumorer udtrykte PD-L1 med CPS ≥ 1 , og figur 62 og 63 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS.

Tabel 57: Effektresultater i KEYNOTE-B96 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)

Endepunkt	Pembrolizumab 400 mg hver 6. uge plus paclitaxel med eller uden bevacizumab n=234	Placebo plus paclitaxel med eller uden bevacizumab n=232
PFS*		
Antal (%) patienter med hændelse	162 (69%)	180 (78%)
Median i måneder (95% CI)	8,3 (7,0; 9,4)	7,2 (6,2; 8,1)
HR [†] (95% CI)	0,72 (0,58; 0,89)	
p-værdi [‡]	0,0014	
OS§		
Antal (%) patienter med hændelse	157 (67%)	175 (75%)
Median i måneder (95% CI)	18,2 (15,3; 21,0)	14,0 (12,5; 16,1)
HR [†] (95% CI)	0,76 (0,61; 0,94)	
p-værdi [¶]	0,0053	

* Baseret på den første præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 12,0 måneder (interval 0,5 til 27,0 måneder)

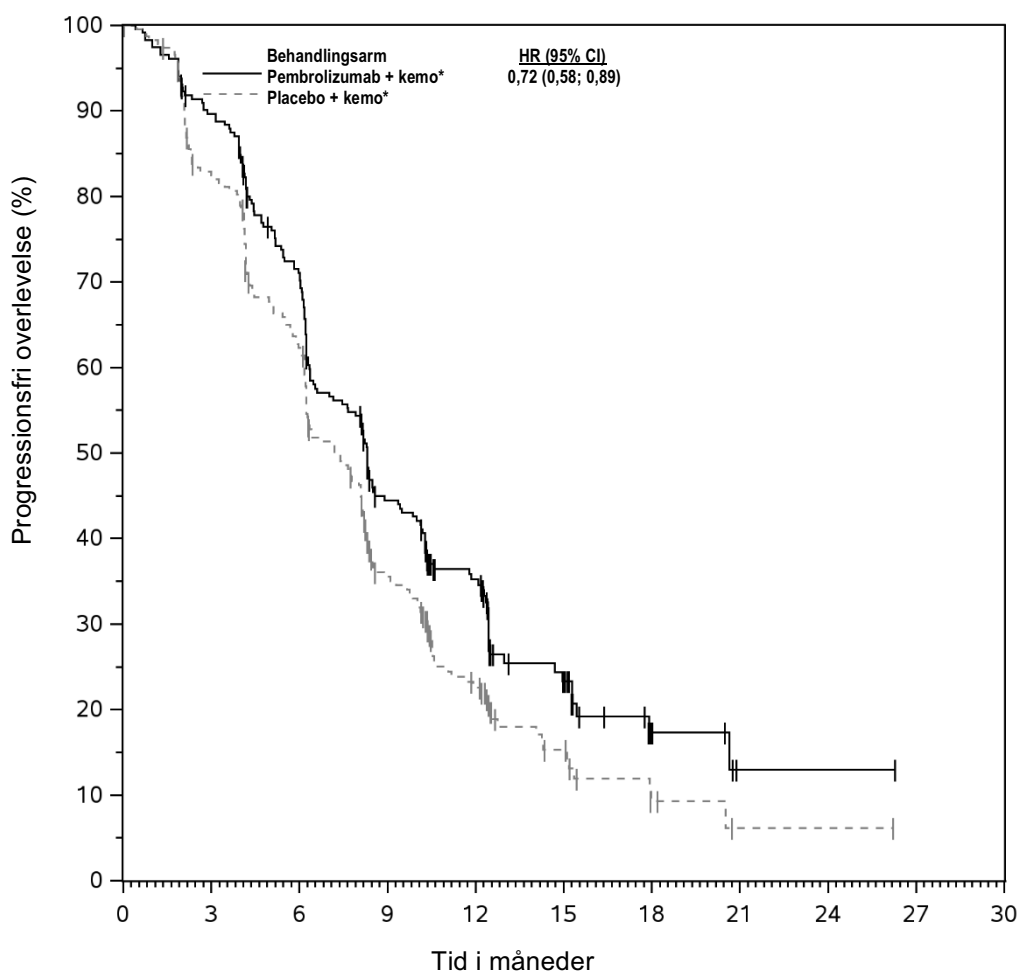
† Baseret på den stratificerede Cox regressionsmodel

‡ Ensidede p-værdi baseret på stratificeret log rank-test (sammenlignet med en alfagrænse på 0,0116)

§ Baseret på den anden præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 15,8 måneder (interval: 0,5 til 38,0 måneder)

¶ Ensidede p-værdi baseret på stratificeret log rank-test (sammenlignet med en alfagrænse på 0,0083)

Figur 62: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-B96 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)

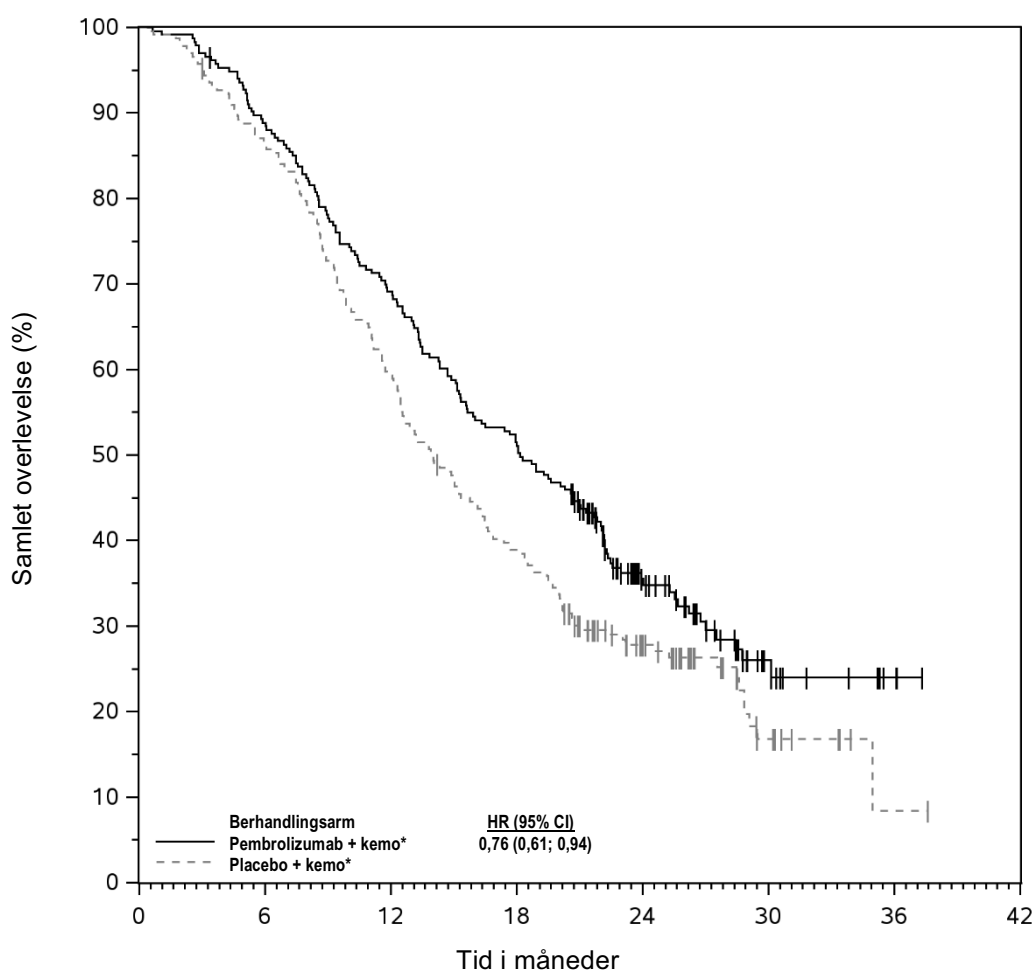


Antal i risikogruppe

Pembrolizumab + kemo*	234	206	158	92	56	21	6	1	1	0	0
Placebo + kemo*	232	186	138	69	36	16	5	1	1	0	0

*Kemoterapi (paclitaxel) med eller uden bevacizumab

Figur 63: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i hver behandlingsarm i KEYNOTE-B96 for patienter med PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1)



Antal i risikogruppe								
Pembrolizumab + kemo*	234	207	161	120	49	13	3	0
Placebo + kemo*	232	200	137	89	41	10	1	0

*Kemoterapi (paclitaxel) med eller uden bevacizumab

Ældre population

Der er ikke observeret generelle forskelle i sikkerheden hos patienter i alderen ≥ 75 år sammenlignet med yngre patienter, der fik pembrolizumab som monoterapi. Baseret på begrænsede sikkerhedsdata fra patienter i alderen ≥ 75 år udviste pembrolizumab ved administration i kombination med kemoterapi mindre tolerabilitet hos patienter i alderen ≥ 75 år sammenlignet med yngre patienter. Se det relevante afsnit under hver indikation for data vedrørende virkning hos patienter i alderen ≥ 75 år.

Pædiatrisk population

Subkutan formulering

Virkningen af pembrolizumab injektionsvæske, opløsning til behandling af melanom og cHL hos unge i alderen 12 år og derover, som vejer mere end 40 kg, er ekstrapoleret fra studier af intravenøs pembrolizumab hos voksne. Derudover viste farmakokinetiske modellerings- og simuleringsanalyser lignende eksponeringer for pembrolizumab hos unge i alderen 12 år og derover, som vejer mere end 40 kg, sammenlignet med voksne, hvilket tyder på en virkning, der er sammenlignelig med virkningen hos voksne patienter (se pkt. 5.2).

Intravenøs formulering

I KEYNOTE-051 blev intravenøs pembrolizumab 2 mg/kg bw hver 3. uge administreret til 161 pædiatriske patienter (62 børn i alderen 9 måneder til under 12 år og 99 unge i alderen 12 år til 17 år) med avanceret melanom eller PD-L1-positive avancerede, recidiverende eller refraktære solide tumorer

eller lymfomer. Alle patienter fik pembrolizumab med en median på 4 doser (interval: 1-35 doser), hvor 138 patienter (85,7%) fik 2 eller flere doser pembrolizumab. Deltagerne blev inkluderet på tværs af 28 tumortyper ud fra primær diagnose. De hyppigste tumortyper ud fra histologi var Hodgkins lymfom (13,7%), glioblastom multiforme (9,3%), neuroblastom (6,2%), osteosarkom (6,2%) og melanom (5,6%). Ud af 161 patienter blev 137 inkluderet med solide tumorer, 22 med Hodgkins lymfom og 2 med andre lymfomer. Hos patienter med solide tumorer og andre lymfomer var ORR 5,8%, ingen patienter havde komplet respons og 8 patienter (5,8%) havde partielt respons. I populationen med Hodgkins lymfom (n=22) var *baseline*-karakteristika hos patienter i alderen 11 år til 17 år: medianalder 15 år; 64% drenge; 68% kaukasiere; 77% havde en Lansky/Karnofsky-skala 90-100, og 23% havde en skala 70-80. 86% havde 2 eller flere forudgående behandlingslinjer, og 64% havde stadie 3 eller højere. Hos disse pædiatriske patienter med cHL var ORR 54,5% baseret på BICR-vurdering i henhold til IWG-kriterierne fra 2007, 1 patient (4,5%) havde komplet respons og 11 patienter (50,0%) havde partielt respons, og ORR vurderet i henhold til Lugano-kriterierne fra 2014 var 63,6%, 4 patienter (18,2%) havde komplet respons, og 10 patienter (45,5%) havde partielt respons. Der foreligger meget begrænsede data fra kliniske studier med unge melanom-patienter, og der er anvendt ekstrapolation fra voksendata til at klarlægge virkning. Blandt de 5 unge deltagere med avanceret melanom, som blev behandlet i KEYNOTE-051, havde ingen af patienterne komplet eller partielt respons, og 1 patient havde stabil sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med pembrolizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af Hodgkins lymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pembrolizumabs farmakokinetik blev undersøgt hos patienter med forskellige tumortyper, som har fået subkutan pembrolizumab (395 mg hver 3. uge eller 790 mg hver 6. uge) eller intravenøs pembrolizumab (400 mg hver 6. uge) som monoterapi eller som kombinationsbehandling. Der er ingen klinisk betydningsfulde forskelle i farmakokinetikken for pembrolizumab på tværs af indikationer og administrationsveje.

Steady state-koncentrationer af pembrolizumab blev opnået ved uge 16. Det systemiske akkumuleringsforhold var 1,6 gange efter administration af subkutan pembrolizumab 790 mg hver 6. uge og 2,5 gange efter administration af subkutan pembrolizumab 395 mg hver 3. uge.

Modelbaseret eksponering for pembrolizumab efter subkutan administration hver 6. uge viste non-inferioritet i forhold til intravenøs administration hver 6. uge, med en geometrisk middelværdi (GMR) på 1,14 (96% CI: 1,06; 1,22) for $AUC_{0-6\text{uger}}$ i serie 1 og 1,67 (94% CI: 1,52; 1,84) for C_{trough} i serie 3 (dvs. *steady state*).

Ved *steady state* efter subkutan administration var den geometriske middelværdi for modelbaseret $AUC_{0-6\text{uger}}$ for pembrolizumab 2.798 $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$ for dosering hver 6. uge, og modelbaseret $AUC_{0-3\text{uger}}$ for pembrolizumab var 1.343 $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$ for dosering hver 3. uge. Pembrolizumab C_{trough} var 39,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for dosering hver 6. uge og 49,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for dosering hver 3. uge.

Absorption

Efter subkutan administration af pembrolizumab er den gennemsnitlige biotilgængelighed (CV %) af pembrolizumab ca. 60% (14%). Den mediane tid til maksimal serumkoncentration (T_{max}) for pembrolizumab er ca. 4 dage (interval: 1 til 35 dage). Ved *steady state* er den gennemsnitlige C_{max} for pembrolizumab 99,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for subkutan pembrolizumab 790 mg hver 6. uge og 76,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for subkutan pembrolizumab 395 mg hver 3. uge.

Fordeling

I overensstemmelse med en begrænset ekstravaskulær fordeling er den gennemsnitlige fordelingsvolumen for pembrolizumab ved *steady state* lille (~6,0 liter; variationskoefficient (CV) 20%). Som forventet for et antistof binder pembrolizumab ikke specifikt til plasmaproteiner.

Biotransformation

Pembrolizumab nedbrydes via non-specifikke metaboliseringsveje; metabolismen bidrager ikke til pembrolizumabs *clearance*.

Elimination

Pembrolizumabs *clearance* er cirka 23% lavere (geometrisk gennemsnit, 195 ml/dag [CV%: 40%]) efter at have opnået maksimal ændring ved *steady state* sammenlignet med den første dosis (252 ml/dag [CV%: 37%]). Dette fald i *clearance* over tid anses ikke for at være klinisk betydningsfuldt. Den geometriske gennemsnitsværdi (CV%) for den terminale halveringstid er 22 dage (32%) ved *steady state*.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen for intravenøs pembrolizumab udtrykt ved *peak*-koncentration ($C_{\max}$) eller areal under kurven for plasmakoncentration over tid (AUC) steg dosisproportionalt inden for det terapeutiske dosisinterval. *Steady state*-koncentrationer af pembrolizumab blev nået efter 16 uger med gentagen dosering med et regime med administration hver 3. uge, og den systemiske akkumulering var cirka 2,1 gange. Den mediane dalkoncentration (C_{trough}) ved *steady state* for intravenøs pembrolizumab var ca. 22 µg/ml ved en dosis på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge og 29 µg/ml ved en dosis på 200 mg hver 3. uge. Den mediane areal under kurven for koncentration over tid ved *steady state* over 3 uger ($AUC_{0-3\text{ uger}}$) for intravenøs pembrolizumab var 794 µg•dag/ml ved en dosis på 2 mg/kg *bw* hver 3. uge og 1.053 µg•dag/ml ved en dosis på 200 mg hver 3. uge.

Efter intravenøs administration af pembrolizumab 200 mg hver 3. uge til patienter med cHL var den observerede mediane C_{trough} ved *steady state* op til 40% højere end den, som blev observeret ved andre tumortyper, der blev behandlet med samme dosis. Intervallerne for dalkoncentrationerne er imidlertid sammenlignelige. Der er ingen væsentlig forskel i median $C_{\max}$ mellem cHL og andre tumortyper. Baseret på tilgængelige sikkerhedsdata for cHL og andre tumortyper for intravenøs pembrolizumab er disse forskelle ikke klinisk relevante.

Særlige populationer

Indvirkningen af forskellige kovariater på pembrolizumabs farmakokinetik blev vurderet i farmakokinetiske populationsanalyser. Følgende faktorer havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på absorptionen af pembrolizumab efter subkutan administration af KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning: alder, køn, kropsvægt (interval: 37 til 144 kg), tumortype, race og injektionssted (låret eller maven). Eksposeringer for pembrolizumab med subkutane doser på 395 mg hver 3. uge eller 790 mg hver 6. uge hos unge i alderen 12 år og derover, som vejer mere end 40 kg, forventes at være gennemsnitligt 30% højere end eksposeringerne hos voksne patienter ved samme dosis, dog er denne forskel ikke klinisk betydningsfuld.

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse af intravenøs pembrolizumab havde følgende faktorer ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på pembrolizumabs *clearance*: alder (interval: 15-94 år), køn, race, let eller moderat nedsat nyrefunktion, let eller moderat nedsat leverfunktion og tumorbyrde. Forholdet mellem kropsvægt og *clearance* understøtter dosering med en fast dosis.

Nedsat nyrefunktion

Effekten af nedsat nyrefunktion på pembrolizumabs *clearance* blev vurderet ud fra farmakokinetiske populationsanalyser, hvor patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion blev sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Der blev ikke påvist klinisk betydningsfulde forskelle i pembrolizumabs *clearance* mellem patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion. Pembrolizumab er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion på pembrolizumabs *clearance* blev vurderet ud fra farmakokinetiske populationsanalyser, hvor patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (defineret i henhold til *US National Cancer Institute* (NCI) kriterier for leverinsufficiens) blev sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Der blev ikke påvist klinisk betydningsfulde forskelle i pembrolizumabs *clearance* mellem patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion. Pembrolizumab er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Intravenøs formulering

Pembrolizumabs sikkerhed blev vurderet i toksicitetsstudier med gentagne doser af 1 måned og 6 måneders varighed, hvor cynomolgusaber fik administreret intravenøse doser på 6, 40 eller 200 mg/kg *bw* en gang om ugen i studiet af 1 måneds varighed og en gang hver anden uge i studiet af 6 måneders varighed, efterfulgt af en behandlingsfri periode på 4 måneder. Der blev ikke observeret fund af toksikologisk betydning, og NOAEL-værdien (*No Observed Adverse Effect Level*) i begge studier var ≥ 200 mg/kg *bw*, hvilket gav multiple eksponeringer på 19 og 94 gange eksponeringen hos mennesker ved doser på henholdsvis 10 mg/kg *bw* og 2 mg/kg *bw*. Den multiple eksponering mellem NOAEL og en human dosis på 200 mg var 74.

Der er ikke udført reproduktionsstudier med pembrolizumab hos dyr. Det menes, at PD-1/PD-L1-signalvejen er involveret i at opretholde tolerancen over for fostret under graviditeten. I dyremodeller med drægtige mus er det blevet påvist, at blokering af PD-L1-signalet kan påvirke tolerancen for fostret og medføre et stigende antal fostertab.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med pembrolizumab hos dyr. Der var ingen betydningsfuld indvirkning på forplantningsorganerne hos han- og hunaber i toksicitetsstudier af 1 måned og 6 måneders varighed med gentagne doser. Mange dyr i disse studier var imidlertid ikke kønsmodne.

Subkutan formulering

Ingen menneske-relevant risiko ved rekombinant berahyaluronidase alfa alene blev identificeret hos rotter, kaniner og cynomolgusaber efter gentagen subkutan administration. Gentagen subkutan administration af pembrolizumab (50 mg/kg) med rekombinant berahyaluronidase alfa (574 E/kg) blev godt tolereret i et lokalt tolerabilitetsstudie med cynomolgusaber.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Rekombinant berahyaluronidase alfa
L-histidin
L-histidin-hydrochloridmonohydrat
L-methionin
Saccharose
Polysorbat 80 (E433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Klargjort injektionssprøjte

Når injektionsvæsken er overført fra hætteglasset til injektionssprøjten, er kemisk og fysisk stabilitet under brug blevet påvist for KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning i op til 30 dage ved 2 °C til 8 °C (beskyttet mod lys) og i op til 24 timer ved stuetemperatur (ved rumbelysning).

Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal injektionsvæsken anvendes straks efter overførsel fra hætteglasset til injektionssprøjten. Hvis KEYTRUDA ikke anvendes straks, er opbevaringstider og

-forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke overskride 8 timer ved stuetemperatur eller 24 timer ved 2 °C - 8 °C, medmindre klargøringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. 24-timers perioden kan inkludere op til 8 timer ved stuetemperatur (ved eller under 25 °C). Injektionsvæsken skal kasseres, hvis opbevaringstiden overskrider disse grænser. Hvis injektionsvæsken opbevares i køleskab, skal den bringes til stuetemperatur i mindst 30 minutter før administration. Den fyldte injektionssprøjte må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter klargøring af injektionssprøjten, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

KEYTRUDA 395 mg injektionsvæske, opløsning

2,4 ml injektionsvæske i et hætteglas (type I-glas) med en grå chlorbutylprop og en aluminiumshætte med et gult flip-off-låg, der indeholder 395 mg pembrolizumab.

KEYTRUDA 790 mg injektionsvæske, opløsning

4,8 ml injektionsvæske i et hætteglas (type I-glas) med en grå chlorbutylprop og en aluminiumshætte med et lysegrønt flip-off-låg, der indeholder 790 mg pembrolizumab.

Hver karton indeholder et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring og administration

KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning må kun administreres af en sundhedsperson.

KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning er klar til brug. Fortynd ikke KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning.

Hætteglasset må ikke rystes.

Klargøring af injektionssprøjten

- Lad hætteglasset med KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning opnå stuetemperatur i mindst 30 minutter.
- Det uåbnede hætteglas kan opbevares uden for køleskab (ved temperaturer på eller under 25 °C) i op til 24 timer før klargøring til administration.
- Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning er en klar til let opaliserende og farveløs til lysegul opløsning. Hætteglasset skal kasseres, hvis der observeres synlige partikler.
- KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning er kompatibel med injektionssprøjter lavet af polypropylen og polycarbonat samt overførsels- og injektionskanyler lavet af rustfrit stål.
- Træk det påkrævede volumen op, enten 2,4 ml (395 mg) eller 4,8 ml (790 mg), med en steril injektionssprøjte og en overførselskanyle (18-21G anbefales) i henhold til den anbefalede dosering. For at undgå tilstopning af kanylen skal kanylen skiftes til en 25-30G, 13 mm hypodermisk injektionskanyle umiddelbart før subkutan injektion.

Opbevaring af klargjort injektionssprøjte

- Produktet indeholder ikke konserveringsmiddel og skal anvendes straks efter optrækning fra hætteglasset. Hvis det ikke anvendes straks, skal injektionssprøjten med KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning opbevares med overførselskanylen og hætte på (se opbevaringstid for klargjort injektionssprøjte i pkt. 6.3).
- Den fyldte injektionssprøjte skal bringes til stuetemperatur i mindst 30 minutter inden brug, hvis den har været opbevaret i køleskab.

- Den fyldte injektionssprøjte må ikke nedfryses.

Administration

- KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning skal injiceres i det subkutane væv på låret eller maven og undgå området på 5 cm omkring navlen. Må ikke injiceres i områder på huden med skader, ømhed, blå mærker, ar, skællende hud eller med røde pletter.
 - Injicer en dosis på 2,4 ml KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning (395 mg) subkutan hver 3. uge over 1 minut.
 - Injicer en dosis på 4,8 ml KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning (790 mg) subkutan hver 6. uge over 2 minutter.
- Skift injektionssted ved efterfølgende injektioner.
- Under behandling med KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning må der ikke administreres andre lægemidler til subkutan anvendelse på samme sted som KEYTRUDA injektionsvæske, opløsning.
- KEYTRUDA er kun til engangsbrug. Den ubrugte rest i hætteglasset bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1024/004
 EU/1/15/1024/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juli 2015
 Dato for seneste fornyelse: 24. marts 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
 FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
 TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

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

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

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

Samsung Biologics Co., Ltd (SBL)
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, Sydkorea 21987

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Forud for lancering af KEYTRUDA i hvert enkelt medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og udformningen af uddannelsesprogrammet for KEYTRUDA, herunder en kommunikationsplan, distributionsmåde og andre aspekter af programmet, med den relevante nationale myndighed.

Formålet med uddannelsesprogrammet er at øge patienternes og/eller omsorgsgivernes bevidsthed om tegn og symptomer, der er relevante for tidlig erkendelse/identifikation af potentielle immunmedierede bivirkninger.

I alle medlemslande, hvor KEYTRUDA markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgsgivere, der forventes at ordinere og anvende KEYTRUDA, er forsynet med/får udleveret uddannelsesmateriale til patienter.

Uddannelsesmateriale til patienter skal indeholde:

- Patientkortet

Patientkortet skal indeholde følgende væsentlige punkter:

- Beskrivelse af de vigtigste tegn eller symptomer på immunmedierede bivirkninger og vigtigheden af straks at fortælle det til den behandlende læge, hvis symptomer opstår
- Vigtigheden af ikke selv at behandle eventuelle symptomer uden først at tale med en sundhedsperson
- Vigtigheden af altid at have patientkortet på sig og at vise det ved alle besøg hos andre læger (f.eks. sundhedspersoner på skadestue) end den ordinerende læge.

Kortet minder patienten om de vigtigste symptomer, som straks skal rapporteres til lægen/sygeplejersken. Det indeholder også en opfordring om at påføre lægens kontaktoplysninger og om at informere andre læger om, at patienten er i behandling med KEYTRUDA.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
1. Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende den endelige studierapport for studie P204: Et randomiseret, åbent klinisk fase III-studie, der sammenligner pembrolizumab med brentuximab vedotin hos forsøgspersoner med recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom – Endelig studierapport	4. kvartal 2026
2. Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende den endelige studierapport med RFS/DMFS- og OS-data for studie KN054: Et klinisk fase III-studie af pembrolizumab (MK-3475) hos forsøgspersoner med komplet resektion af højrisiko stadie III-melanom – Endelig studierapport	4. kvartal 2027
3. Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende den per-protokol specificerede interimanalyse af OS for studie KN716: Et klinisk fase III-studie af pembrolizumab (MK-3475) hos forsøgspersoner med komplet resektion af højrisiko stadie II-melanom – Klinisk studierapport – med henblik på yderligere kortlægning af pembrolizumabs virkning som adjuverende behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med stadie IIB- eller IIC-melanom.	4. kvartal 2028
4. Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende resultaterne af den endelige OS-analyse for studiet KEYNOTE-091 med henblik på yderligere kortlægning af Keytrudas virkning som adjuverende behandling af voksne med ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende opdaterede data vedrørende behandling efter progression, og især vedrørende optagelse og aktivitet af anti-PD(L)1 hos patienter, som tidligere er behandlet med adjuverende pembrolizumab – Endelig studierapport	3. kvartal 2026

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – PAKNINGSTØRRELSE MED 1 HÆTTEGLAS
YDRE KARTON – PAKNINGSTØRRELSE MED 2 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med 4 ml indeholder 100 mg pembrolizumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
2 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke rystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

Den fortyndede infusionsvæske kan opbevares op til 7 dage i køleskab (2 °C - 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1024/002 (1 hætteglas)
EU/1/15/1024/003 (2 hætteglas)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – PAKNINGSSTØRRELSE MED 1 HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

KEYTRUDA 395 mg injektionsvæske, opløsning
pembrolizumab
395 mg/2,4 ml

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med 2,4 ml indeholder 395 mg pembrolizumab. Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 165 mg pembrolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Rekombinant berahyaluronidase alfa, L-histidin, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-methionin, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke rystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1024/004 (1 hætteglas)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

KEYTRUDA 395 mg injektionsvæske
pembrolizumab
395 mg/2,4 ml
Subkutan anvendelse
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – PAKNINGSSTØRRELSE MED 1 HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

KEYTRUDA 790 mg injektionsvæske, opløsning
pembrolizumab
790 mg/4,8 ml

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med 4,8 ml indeholder 790 mg pembrolizumab. Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 165 mg pembrolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Rekombinant berahyaluronidase alfa, L-histidin, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-methionin, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke rystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1024/005 (1 hætteglas)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

KEYTRUDA 790 mg injektionsvæske
pembrolizumab
790 mg/4,8 ml
Subkutan anvendelse
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Keytruda 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning pembrolizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Det er vigtigt, at du har patientkortet med dig under behandlingen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Keytruda
3. Sådan får du Keytruda
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Keytruda indeholder det aktive stof pembrolizumab, som er et monoklonalt antistof. Keytruda styrker immunsystemets evne til at bekæmpe kræft.

Keytruda anvendes til voksne til at behandle:

- en bestemt type hudkræft kaldet melanom (modermærkekræft)
- en bestemt type lungekræft kaldet ikke-småcellet lungekræft
- en bestemt type lungehindekræft kaldet malignt pleuralt mesotheliom (MPM) der påvirker hinderne i lungerne og brystkassen
- en bestemt type lymfeknudekræft kaldet klassisk Hodgkins lymfom
- en bestemt type blærekræft kaldet urotelialt karcinom
- en bestemt type hoved-halskræft kaldet planocellulært hoved-hals karcinom
- en bestemt type nyrekræft kaldet renalcellekarcinom
- en bestemt type kræft med bekræftet høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller *mismatch repair*-defekt (dMMR) i tyk- eller endetarmen (kaldet kolorektalkræft), livmoderen (kaldet endometriecancer), maven (kaldet ventrikelkræft), tyndtarmen (kaldet tyndtarmskræft), eller i galdegangene eller galdeblæren (kaldet galdevejskræft)
- en bestemt type spiserørskræft kaldet esophagus karcinom
- en bestemt type brystkræft kaldet triple-negativ brystkræft
- en bestemt type livmoderkræft kaldet endometriecancer
- en bestemt type livmoderhalskræft kaldet cervixcancer
- en bestemt type mavekræft kaldet adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang
- en bestemt type galdegangs- eller galdeblærekræft kaldet galdevejskræft
- en bestemt type kræft i æggestokkene kaldet ovariecancer.

Keytruda anvendes til børn og unge:

- i alderen 12 år og derover til at behandle en bestemt type hudkræft kaldet melanom (modermærkekræft)
- i alderen 3 år og derover til at behandle en bestemt type lymfeknudekræft kaldet klassisk Hodgkins lymfom.

Keytruda gives til patienter, når deres kræft har spredt sig eller ikke kan fjernes ved en operation.

Keytruda gives til patienter, når de har fået foretaget en operation for at fjerne modermærkekræft, ikke-småcellet lungekræft eller nyrekræft (renalcellekarcinom) for at forebygge, at deres kræft vender tilbage (adjuverende behandling).

Keytruda gives til patienter før operation (neoadjuverende behandling) for at behandle ikke-småcellet lungekræft, blærekræft (urotelialt karcinom), triple-negativ brystkræft eller hoved-halskræft (planocellulært hoved-hals karcinom) og Keytruda gives fortsat efter operationen (adjuverende behandling) for at forebygge, at deres kræft vender tilbage.

Keytruda kan gives i kombination med anden kræftmedicin med eller uden strålebehandling. Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for disse andre lægemidler. Spørg lægen, hvis du har eventuelle spørgsmål vedrørende disse lægemidler.

2. Det skal du vide, før du får Keytruda

Du må ikke få Keytruda

- hvis du er allergisk over for pembrolizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Keytruda (angivet i punkt 6 ”Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger”). Er du i tvivl, så spørg lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Keytruda.

Fortæl det til lægen, før du får Keytruda:

- hvis du har en autoimmun sygdom (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler)
- hvis du har lungebetændelse eller inflammation (en betændelseslignende tilstand) i lungerne (pneumonitis)
- hvis du tidligere har fået ipilimumab, der er et andet lægemiddel til behandling af melanom, og har oplevet alvorlige bivirkninger på grund af dette lægemiddel
- hvis du har haft en allergisk reaktion ved behandling med andre monoklonale antistoffer
- hvis du har eller har haft en kronisk virusinfektion i leveren, herunder hepatitis B (hcv) eller hepatitis C (hcv)
- hvis du har hiv- (human immundefekt virus) infektion eller aids (erhvervet immundefekt syndrom)
- hvis du har leverskader
- hvis du har nyreskader
- hvis du har gennemgået en transplantation af et fast organ eller en knoglemarvstransplantation (stamcelletransplantation), hvor der anvendes stamceller fra en donor (allogen transplantation).

Keytruda påvirker dit immunsystem. Det kan medføre inflammation (en betændelseslignende tilstand) i dele af din krop. Din risiko for at få disse bivirkninger kan være højere, hvis du allerede har en autoimmun sygdom (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler). Du kan også opleve hyppig opblussen af din autoimmune sygdom, som i de fleste tilfælde er lette.

Når du får Keytruda, kan du få nogle alvorlige bivirkninger. Disse bivirkninger kan nogle gange blive livstruende og kan medføre døden. Disse bivirkninger kan forekomme når som helst under behandlingen, eller selv efter afslutning af din behandling. Du kan få mere end en bivirkning på samme tid.

Kontakt straks lægen, hvis du får en eller flere af følgende tilstande. Din læge vil muligvis give dig anden medicin for at forebygge mere alvorlige komplikationer og mildne dine symptomer. Din læge vil muligvis udsætte den næste dosis af Keytruda eller helt stoppe din behandling med Keytruda.

- inflammation (en betændelseslignende tilstand) i lungerne, som kan inkludere kortåndethed, brystmerter eller hoste
- betændelse i tarmene, som kan inkludere diarré eller flere afføringer end normalt, sort, tjæreagtig, klistret afføring, blod eller slim i afføringen, svære mavesmerter eller ømhed i maveområdet, kvalme, opkastning

- leverbetændelse, som kan inkludere kvalme eller opkastning, nedsat appetit, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, mørk urin, øget blødningstendens eller tendens til lettere at få blå mærker
- inflammation i nyrerne, som kan inkludere ændringer i mængden eller farven af urinen
- inflammation i hormonproducerende kirtler (især skjoldbruskkirtlen, hypofysen og binyrerne), som kan inkludere hurtig hjerterytme (puls), vægttab, øget svedtendens, vægtstigning, hårtab, kuldefornemmelse, forstoppelse, dybere stemme, muskelsmerter, svimmelhed eller besvimelse, hovedpine, som ikke vil forsvinde, eller usædvanlig hovedpine
- type 1-diabetes (sukkersyge), inklusive diabetisk ketoacidose (syreforgiftning – ophobning af syre i blodet, der kan opstå i forbindelse med diabetes), symptomer kan inkludere øget appetit eller tørst, hyppigere vandladning eller vægttab, træthedsfølelse eller kvalme, mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed, en sødlig ånde, en sødlig eller metallisk smag i munden, eller at din urin eller sved lugter anderledes
- inflammation i øjnene, som kan inkludere synsændringer
- inflammation i musklerne, som kan inkludere muskelsmerter eller muskelsvaghed
- inflammation i hjertemusklen, som kan inkludere kortåndethed, uregelmæssig hjerterytme, træthed eller brystmerter (myokarditis)
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan inkludere mavesmerter, kvalme og opkastning
- inflammation i huden, som kan inkludere udslæt, kløe, blæredannelse i huden, afskalning af huden eller sår dannelse, og/eller læsioner i munden eller i slimhinderne i næsen, halsen eller i området omkring kønsorganerne
- en sygdom i immunsystemet, der kan ramme lungerne, huden, øjnene og/eller lymfeknuderne (sarkoidose)
- inflammation i hjernen, som kan inkludere forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller krampeanfald (encephalitis)
- smerter, følelsesløshed, en snurrende fornemmelse eller svaghed i arme og ben; blære- eller tarmproblemer inklusive behov for hyppigere vandladning, ufrivillig vandladning, vandladningsbesvær og forstoppelse (myelitis (rygmarvsbetændelse))
- inflammation og ardannelse i galdegangene, som kan inkludere smerter i den øvre højre del af maven, forstørret lever eller milt, træthed, kløe eller gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (skleroserende kolangitis)
- inflammation i maven (gastritis)
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlerne, som kan inkludere muskelkramper eller muskelspasmer, træthed og svaghedsfølelse (hypoparathyroidisme)
- betændelse i hjertesækken, som kan inkludere brystmerter, kortåndethed eller træthed (perikarditis)
- en tilstand, hvor nogle eller alle af følgende bivirkninger sker samtidig: muskelsmerter eller muskelsvaghed, synsændringer, træthedsfølelse, kortåndethed, brystmerter eller uregelmæssig hjerterytme (myokarditis-myositis-myasthenia gravis overlap-syndrom)
- infusionsrelaterede reaktioner, som kan inkludere kortåndethed, kløe eller udslæt, svimmelhed eller feber.

Komplikationer, inklusive *graft versus host*-sygdom (GVHD), hos personer der gennemgår knoglemarvstransplantation (stamcelletransplantation), hvor der anvendes stamceller fra en donor (allogen transplantation). Disse komplikationer kan være alvorlige og kan medføre døden. De kan forekomme, hvis du tidligere har gennemgået denne form for transplantation, eller hvis du skal have en sådan transplantation engang i fremtiden. Lægen vil overvåge dig for tegn og symptomer, som kan inkludere hududslæt, leverbetændelse, mavesmerter eller diarré.

Børn og unge

Keytruda må ikke gives til børn under 18 år, undtagen til børn:

- med klassisk Hodgkins lymfom i alderen 3 år og derover
- med melanom i alderen 12 år og derover.

Brug af andre lægemidler sammen med Keytruda

Fortæl det altid til lægen,

- hvis du tager andre lægemidler, som svækker dit immunsystem.
 - Eksempler herpå kan være kortikosteroider, som f.eks. prednison.
 - Disse typer lægemidler kan påvirke virkningen af Keytruda.
 - Når du er i behandling med Keytruda, kan lægen imidlertid godt give dig kortikosteroider for at mildne de bivirkninger, du kan få af Keytruda.
 - Du kan også få kortikosteroider, før du får Keytruda i kombination med kemoterapi for at forebygge og/eller behandle kvalme, opkastning og andre bivirkninger forårsaget af kemoterapi.
- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet

- Du må ikke få Keytruda, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det.
- Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- Keytruda kan skade det ufødte barn eller øge risikoen for, at det dør.
- Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du anvende sikker prævention, mens du bliver behandlet med Keytruda og i mindst 4 måneder efter din sidste dosis.

Amning

- Fortæl det til lægen, hvis du ammer.
- Du må ikke amme, mens du får Keytruda.
- Det er ukendt, om Keytruda udskilles i mælken hos mennesker.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Keytruda påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed, træthed eller svaghedsfølelse er mulige bivirkninger ved Keytruda. Undlad at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du har fået Keytruda, medmindre du er sikker på, at du har det godt.

Keytruda indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mg polysorbat 80 pr. ml koncentrat. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du Keytruda

Du får Keytruda på et hospital under opsyn af en læge med erfaring i behandling af kræft.

- Den anbefalede dosis af Keytruda hos voksne er enten
 - 200 mg hver 3. uge eller
 - 400 mg hver 6. uge.
- Den anbefalede dosis af Keytruda hos børn og unge i alderen 3 år og derover med klassisk Hodgkins lymfom og hos unge i alderen 12 år og derover med melanom er 2 mg/kg kropsvægt (op til maksimalt 200 mg) hver 3. uge.
- Lægen vil give dig Keytruda som en infusion i en vene (intravenøst) over en periode på ca. 30 minutter.
- Din læge kan ændre den måde, du får din behandling, fra Keytruda givet som en infusion i en vene til Keytruda givet som en injektion under huden.
- Lægen beslutter, hvor mange behandlinger du har brug for.

Hvis du glemmer en aftale om at få behandling med Keytruda

- Kontakt straks lægen for at lave en ny aftale.
- Det er meget vigtigt, at du ikke springer en infusion med dette lægemiddel over.

Hvis du holder op med at få Keytruda

Hvis du stopper behandlingen, kan virkningen af medicinen ophøre. Du må ikke stoppe behandlingen med Keytruda, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Patientkort

Du kan også finde disse oplysninger på det patientkort, du har fået af din læge. Det er vigtigt, at du gemmer dette patientkort og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du får Keytruda, kan du få nogle alvorlige bivirkninger. Se punkt 2.

Følgende bivirkninger er indberettet med Keytruda alene:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal røde blodlegemer
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- nedsat appetit
- hovedpine
- kortåndethed; hoste
- diarré; mavesmerter; kvalme; opkastning; forstoppelse
- kløe; hududslæt
- smerter i muskler og knogler; ledsmerter
- træthedsfølelse; usædvanlig træthed eller svaghed; hævelser; feber.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungeinfektion (lungebetændelse)
- nedsat antal blodplader (øget tendens til at få blå mærker eller øget blødningstendens); nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofiler; lymfocytter)
- reaktion i forbindelse med infusion af medicinen
- overaktiv skjoldbruskkirtel; hedeture
- nedsat indhold af natrium, kalium eller kalcium i blodet
- søvnbesvær
- svimmelhed; inflammation i nerverne, som medfører følelsesløshed, svaghed og en snurrende fornemmelse eller brændende smerter i arme og ben; manglende energi; ændret smagssans
- tørre øjne
- unormal hjerterytme
- højt blodtryk
- inflammation i lungerne
- inflammation i tarmene; mundtørhed
- inflammation i leveren
- rødt hævet hududslæt, nogle gange med blæredannelse; inflammation i huden; pletvise farveændringer i huden (hvide pletter); tør, kløende hud; hårtab; aknelignende hudproblemer
- muskelsmerter eller muskelømhed; smerter i arme eller ben; ledsmerter med hævelser
- influenzalignende sygdom; kuldegysninger
- forhøjede leverenzymværdier i blodet; forhøjet indhold af kalcium i blodet; unormale prøveresultater for nyrefunktion.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer (leukocytter); betændelsesreaktion (inflammatorisk respons) på blodplader; forhøjet antal hvide blodlegemer (eosinofiler)

- en sygdom i immunsystemet, der kan ramme lungerne, huden, øjnene og/eller lymfeknuderne (sarkoidose)
- nedsat udskillelse af hormoner produceret af binyrerne; inflammation i hypofysen, som sidder i bunden af hjernen; inflammation i skjoldbruskkirtlen
- type 1-diabetes (sukkersyge), inklusive diabetisk ketoacidose
- en tilstand hvor musklerne bliver svage og hurtigere bliver trætte; krampeanfald
- inflammation i øjnene; øjensmerter, øjenirritation, kløe eller røde øjne; ubehagelig lysfølsomhed; pletter for øjnene
- inflammation i hjertemusklen, som kan vise sig som kortåndethed, uregelmæssig hjerterytme, træthed eller brystmerter (myokarditis); betændelse i hjertesækken, som kan vise sig som brystmerter, kortåndethed eller træthed (perikarditis); ophobning af væske omkring hjertet
- inflammation i bugspytkirtlen; inflammation i maven; et sår i slimhinden i mavesækken eller i øvre del af tyndtarmen
- fortykkelse og nogle gange afskalning af huden; små buler eller sår på huden; ændret hårfarve
- seneskedehindebetændelse
- inflammation i nyrerne
- forhøjet indhold af amylase, et enzym, som nedbryder stivelse.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- betændelsesreaktion (inflammatorisk respons) på røde blodlegemer; en tilstand kaldet hæmofagocytisk lymfocytose, hvor immunsystemet danner for mange infektionsbekæmpende celler kaldet histiocytter og lymfocytter, som kan give forskellige symptomer; følelse af svaghed, svimmelhed, kortåndethed, eller hvis du har bleg hud (tegn på et nedsat antal røde blodlegemer, der muligvis skyldes en type blodmangel (anæmi) kaldet ren erythrocyt aplasi)
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlerne, som kan fremstå som muskelkramper eller muskelspasmer, træthed og svaghedsfølelse
- midlertidig inflammation i nerverne, der medfører smerter, svaghed og lammelse af arme og ben (Guillain-Barrés syndrom); inflammation i hjernen, som kan fremstå som forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller krampeanfald (encephalitis); smerter, følelsesløshed, en snurrende fornemmelse eller svaghed i arme og ben; blære- eller tarmproblemer inklusive behov for hyppigere vandladning, ufrivillig vandladning, vandladningsbesvær og forstoppelse (myelitis (rygmarvsbetændelse)); hævet synsnerve, som kan føre til nedsat syn på det ene øje eller på begge øjne, smerter ved bevægelse af øjet og/eller tab af farvesyn (synsnervebetændelse (optic neuritis)); betændelse i den hinde, der omgiver rygmarven og hjernen, som kan vise sig som nakkestivhed, hovedpine, feber, lysfølsomhed i øjnene, kvalme eller opkastning (meningitis)
- inflammation i blodkarrene
- mangel på eller reduktion af fordøjelsesenzymer fremstillet af bugspytkirtlen (eksokrin pancreasinsufficiens); hul på tyndtarmen; cøliaki (karakteriseret ved symptomer som mavesmerter, diarré og oppustethed efter indtagelse af glutenholdige fødevarer)
- inflammation i galdegangene
- kløe, blæredannelse i huden, afskalning af huden eller sår dannelse, og/eller læsioner i munden eller i slimhinderne i næsen, halsen eller i området omkring kønsorganerne (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse); ømme, røde buler på huden
- en sygdom, hvor immunsystemet angriber væskedannende kirtler som tåre- og spytkirtler (Sjögrens syndrom)
- blærebetændelse, der kan fremstå som hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til at lade vandet, blod i urinen, smerter eller tryk i den nedre del af maven.

Følgende bivirkninger er indberettet i kliniske studier med Keytruda i kombination med kemoterapi, strålebehandling eller kemoterapi med strålebehandling:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal røde blodlegemer; nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofiler); nedsat antal blodplader (øget tendens til blå mærker eller blødning)
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- nedsat indhold af kalium i blodet; nedsat appetit
- søvnbesvær

- inflammation i nerverne, som medfører følelsesløshed, svaghed, en snurrende fornemmelse eller brændende smerter i arme og ben; hovedpine
- kortåndethed; hoste
- diarré; kvalme; opkastning; mavesmerter; forstoppelse
- hårtab; kløe; hududslæt
- ledsmerter; smerter i muskler og knogler
- træthedsfølelse; usædvanlig træthed eller svaghed; feber; hævelser
- forhøjet værdi i blodet af leverenzymet alaninaminotransferase; forhøjet værdi i blodet af leverenzymet aspartataminotransferase.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungeinfektion (lungebetændelse)
- nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofiler) med feber; nedsat antal hvide blodlegemer (leukocytter; lymfocytter)
- reaktion i forbindelse med infusion af medicinen
- nedsat udskillelse af hormoner produceret af binyrerne; overaktiv skjoldbruskkirtel; inflammation i skjoldbruskkirtlen
- nedsat indhold af natrium eller kalcium i blodet
- svimmelhed; ændret smagssans
- tørre øjne
- unormal hjerterytme
- højt blodtryk
- inflammation i lungerne
- inflammation i tarmene; inflammation i maven; mundtørhed
- inflammation i leveren
- rødt hævet hududslæt, nogle gange med blæredannelse; inflammation i huden: aknelignende hudproblemer; tør, kløende hud
- muskelsmerter eller muskelømhed; smerter i arme eller ben; ledsmerter med hævelser
- pludseligt opstået nyreskade
- influenzalignende sygdom; kuldegysninger
- forhøjet bilirubin i blodet; forhøjet værdi i blodet af leverenzymet alkalisk fosfatase; unormale prøveresultater for nyrefunktion; forhøjet indhold af kalcium i blodet.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- betændelsesreaktion (inflammatorisk respons) på røde blodlegemer; forhøjet antal hvide blodlegemer (eosinofiler)
- inflammation i hypofysen, som sidder i bunden af hjernen
- type 1-diabetes (sukkersyge), inklusive diabetisk ketoacidose
- inflammation i hjernen, som kan fremstå som forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller krampeanfald (encephalitis); manglende energi
- inflammation i øjnene; øjensmerter, øjenirritation, kløe eller røde øjne; ubehagelig lysfølsomhed; pletter for øjnene
- inflammation i hjertemusklen, som kan vise sig som kortåndethed, uregelmæssig hjerterytme, træthed eller brystmerter (myokarditis); betændelse i hjertesækken, som kan vise sig som brystmerter, kortåndethed eller træthed (perikarditis); ophobning af væske omkring hjertet
- inflammation i blodkarrene
- inflammation i bugspytkirtlen; et sår i slimhinden i mavesækken eller i øvre del af tyndtarmen
- fortykkelse og nogle gange afskalning af huden; pletvise farveændringer i huden (hvide pletter); små buler eller sår på huden
- seneskedehindebetændelse
- inflammation i nyrerne; blærebetændelse, som kan omfatte hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til at lade vandet, blod i urinen, smerter eller tryk i den nedre del af maven
- forhøjet indhold af amylase, et enzym, som nedbryder stivelse.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- betændelsesreaktion (inflammatorisk respons) på blodplader

- en sygdom i immunsystemet, der kan ramme lungerne, huden, øjnene og/eller lymfeknuderne (sarkoidose)
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlerne, som kan fremstå som muskelkramper eller muskelspasmer, træthed og svaghedsfølelse
- en tilstand hvor musklerne bliver svage og trættes hurtigt; midlertidig inflammation i nerverne, der medfører smerter, svaghed og lammelse af arme og ben (Guillain-Barrés syndrom); smerter, følelsesløshed, en snurrende fornemmelse eller svaghed i arme og ben; blære- eller tarmproblemer inklusive behov for hyppigere vandladning, ufrivillig vandladning, vandladningsbesvær og forstoppelse (myelitis (rygmarvsbetændelse)); hævet synsnerve, som kan føre til nedsat syn på det ene øje eller på begge øjne, smerter ved bevægelse af øjet og/eller tab af farvesyn (synsnervebetændelse (optic neuritis)); krampeanfald; betændelse i den hinde, der omgiver rygmarven og hjernen, som kan vise sig som nakkestivhed, hovedpine, feber, lysfølsomhed i øjnene, kvalme eller opkastning (meningitis)
- mangel på eller reduktion af fordøjelsesenzymer fremstillet af bugspytkirtlen (eksokrin pancreasinsufficiens); hul på tyndtarmen; cøliaki (karakteriseret ved symptomer som mavesmerter, diarré og oppustethed efter indtagelse af glutenholdige fødevarer)
- inflammation i galdegangene
- kløe, blæredannelse i huden, afskalning af huden eller sår dannelse, og/eller læsioner i munden eller i slimhinderne i næsen, halsen eller i området omkring kønsorganerne (Stevens-Johnsons syndrom); ømme, røde buler på huden; ændret hårfarve
- en sygdom, hvor immunsystemet angriber væskedannende kirtler som tåre- og spytkirtler (Sjögrens syndrom).

Følgende bivirkninger er indberettet i kliniske studier med Keytruda i kombination med axitinib eller lenvatinib:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- urinvejsinfektion (øget vandladningstrang og smerter ved vandladning)
- nedsat antal røde blodlegemer
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- nedsat appetit
- hovedpine; ændret smagssans
- højt blodtryk
- kortåndethed; hoste
- diarré; mavesmerter; kvalme; opkastning; forstoppelse
- hududslæt; kløe
- ledsmerter; smerter i muskler og knogler; muskelsmerter, muskelømhed; smerter i arme eller ben
- træthedsfølelse; usædvanlig træthed eller svaghed; hævelser; feber
- forhøjet indhold af lipase, et enzym, som nedbryder fedtstoffer; forhøjede leverenzymværdier i blodet; unormale prøveresultater for nyrefunktion.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungeinfektion (lungebetændelse)
- nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofiler, lymfocytter, leukocytter); nedsat antal blodplader (øget tendens til at få blå mærker eller øget blødningstendens)
- reaktion i forbindelse med infusion af medicinen
- nedsat udskillelse af hormoner produceret af binyrerne; overaktiv skjoldbruskkirtel; inflammation i skjoldbruskkirtlen
- nedsat indhold af natrium, kalium, eller calcium i blodet
- søvnbesvær
- svimmelhed; inflammation i nerverne, som medfører følelsesløshed, svaghed og en snurrende fornemmelse eller brændende smerter i arme og ben; manglende energi
- tørre øjne
- unormal hjerterytme
- inflammation i lungerne
- inflammation i tarmene; inflammation i bugspytkirtlen; inflammation i maven; mundtørhed
- inflammation i leveren

- rødt hævet hududslæt, nogle gange med blæredannelse; inflammation i huden; tør hud; aknelignende hudproblemer; hårtab
- ledsmerter med hævelser
- inflammation i nyrerne
- influenzalignende sygdom; kuldegysninger
- forhøjet indhold af amylase, et enzym, som nedbryder stivelse; forhøjet bilirubin i blodet; forhøjet værdi i blodet af leverenzymet alkalisk fosfatase, forhøjet indhold af kalcium i blodet.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer (eosinofiler)
- inflammation i hypofysen, som sidder i bunden af hjernen
- type 1-diabetes (sukkersyge), inklusive diabetisk ketoacidose
- en tilstand hvor musklerne bliver svage og hurtigere bliver trætte; inflammation i hjernen, som kan fremstå som forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller krampeanfald (encephalitis)
- inflammation i øjnene; øjensmerter, øjenirritation, kløende eller røde øjne; ubehagelig lysfølsomhed; pletter for øjnene
- inflammation i hjertemusklen, som kan inkludere kortåndethed, uregelmæssig hjerterytme, træthed eller brystmerter (myokarditis); ophobning af væske omkring hjertet
- inflammation i blodkarrene
- et sår i slimhinden i mavesækken eller i øvre del af tyndtarmen
- tør, kløende hud; fortykkelse og nogle gange afskalning af huden; pletvise farveændringer i huden (hvide pletter); små buler eller sår på huden; ændret hårfarve
- seneskedehindebetændelse.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat aktivitet i biskjoldbruskkirtlerne, som kan fremstå som muskelkramper eller muskelspasmer, træthed og svaghedsfølelse
- hævet synsnerve, som kan føre til nedsat syn på det ene øje eller på begge øjne, smerter ved bevægelse af øjet og/eller tab af farvesyn (synsnervebetændelse (optic neuritis))
- hul på tyndtarmen
- kløe, blæredannelse i huden, afskalning af huden eller sår dannelse, og/eller læsioner i munden eller i slimhinderne i næsen, halsen eller i området omkring kønsorganerne (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom)
- en sygdom, hvor immunsystemet angriber væskedannende kirtler som tåre- og spytkirtler (Sjögrens syndrom)
- blærebetændelse, der kan fremstå som hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til at lade vandet, blod i urinen, smerter eller tryk i den nedre del af maven.

Andre indberettede bivirkninger med hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- mangel på eller reduktion af fordøjelsesenzymer fremstillet af bugspytkirtlen (eksokrin pancreasinsufficiens); cøliaki (karakteriseret ved symptomer som mavesmerter, diarré og oppustethed efter indtagelse af glutenholdige fødevarer).

Udslæt forekommer hyppigere, når Keytruda gives i kombination med enfortumab vedotin end når Keytruda gives alene.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Uåbnet hætteglas

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen eller etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Efter klargøring af infusionsvæsken

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist under brug i op til 42 dage ved 2 °C - 8 °C eller ved 23 °C - 27 °C. Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal lægemidlet anvendes straks efter fortynding. Den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses. Hvis Keytruda ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke overskride 7 dage ved 2 °C - 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hætteglassene og/eller de intravenøse infusionsposer skal bringes til stuetemperatur inden brug, hvis de har været opbevaret i køleskab.

Eventuelt resterende infusionsvæske må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Keytruda indeholder:

- Aktivt stof: pembrolizumab. Et hætteglas med 4 ml indeholder 100 mg pembrolizumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, saccharose, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Keytruda er en klar til let opaliserende, farveløs til lysegul opløsning med pH 5,2 – 5,8. Det fås i pakninger med 1 eller 2 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Klargøring og administration af infusionsvæsken

- Hætteglasset må ikke rystes.
- Lad hætteglasset opnå stuetemperatur (ved temperaturer på eller under 25 °C).
- Før fortynding kan hætteglasset med koncentrat opbevares uden for køleskab (ved temperaturer på eller under 25 °C) i op til 24 timer.
- Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Keytruda-koncentratet er en klar til let opaliserende og farveløs til lysegul opløsning. Hætteglasset skal kasseres, hvis der observeres synlige partikler.
- Træk det påkrævede volumen (op til 4 ml (100 mg)) koncentrat op og overfør det til en intravenøs infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) eller glucose 50 mg/ml (5%) for at fremstille den færdige infusionsvæske med en endelig koncentration på 1 til 10 mg/ml. Hvert hætteglas indeholder et overskud på 0,25 ml (samlet indhold pr. hætteglas 4,25 ml) for at sikre, at der kan udtrækkes 4 ml koncentrat. Bland den færdige infusionsvæske ved forsigtigt at vende infusionsposen.
- Kemisk og fysisk stabilitet er påvist under brug i op til 42 dage ved 2 °C - 8 °C eller ved 23 °C - 27 °C. Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal lægemidlet anvendes straks efter fortynding. Den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses. Hvis Keytruda ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke overskride 7 dage ved 2 °C - 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hætteglassene og/eller de intravenøse infusionsposer skal bringes til stuetemperatur inden brug, hvis de har været opbevaret i køleskab. Gennemsigtige til hvide proteinholdige partikler kan forekomme i den fortyndede infusionsvæske. Administrer infusionsvæsken intravenøst over en periode på 30 minutter med et infusionssæt med et *in-line* eller *add-on* sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende filter (porestørrelse 0,2 til 5 µm).
- Keytruda må ikke administreres sammen med andre lægemidler i samme infusionsslange.
- Keytruda er kun til engangsbrug. Den ubrugte rest i hætteglasset bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til patienten

Keytruda 395 mg injektionsvæske, opløsning Keytruda 790 mg injektionsvæske, opløsning pembrolizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gennemlæs indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Det er vigtigt, at du har patientkortet med dig under behandlingen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Keytruda
3. Sådan får du Keytruda injektionsvæske, opløsning
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Keytruda indeholder det aktive stof pembrolizumab, som er et monoklonalt antistof. Keytruda styrker immunsystemets evne til at bekæmpe kræft.

Keytruda anvendes til voksne til at behandle:

- en bestemt type hudkræft kaldet melanom (modermærkekræft)
- en bestemt type lungekræft kaldet ikke-småcellet lungekræft
- en bestemt type lungehindekræft kaldet malignt pleuralt mesotheliom (MPM) der påvirker hinderne i lungerne og brystkassen
- en bestemt type lymfeknudekræft kaldet klassisk Hodgkins lymfom
- en bestemt type blærekræft kaldet urotelialt karcinom
- en bestemt type hoved-halskræft kaldet planocellulært hoved-hals karcinom
- en bestemt type nyrekræft kaldet renalcellekarcinom
- en bestemt type kræft med bekræftet høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller *mismatch repair*-defekt (dMMR) i tyk- eller endetarmen (kaldet kolorektalkræft), livmoderen (kaldet endometrie-cancer), maven (kaldet ventrikelkræft), tyndtarmen (kaldet tyndtarmskræft), eller i galdegangene eller galdeblæren (kaldet galdevejskræft)
- en bestemt type spiserørskræft kaldet esophagus karcinom
- en bestemt type brystkræft kaldet triple-negativ brystkræft
- en bestemt type livmoderkræft kaldet endometrie-cancer
- en bestemt type livmoderhalskræft kaldet cervixcancer
- en bestemt type mavekræft kaldet adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang
- en bestemt type galdegangs- eller galdeblærekræft kaldet galdevejskræft
- en bestemt type kræft i æggestokkene kaldet ovarie-cancer.

Keytruda anvendes til unge i alderen 12 år og derover til at behandle:

- en bestemt type hudkræft kaldet melanom (modermærkekræft)
- en bestemt type lymfeknudekræft kaldet klassisk Hodgkins lymfom.

Keytruda gives til patienter, når deres kræft har spredt sig eller ikke kan fjernes ved en operation.

Keytruda gives til patienter, når de har fået foretaget en operation for at fjerne modermærkekræft, ikke-småcellet lungekræft eller nyrekræft (renalcellekarcinom) for at forebygge, at deres kræft vender tilbage (adjuverende behandling).

Keytruda gives til patienter før operation (neoadjuverende behandling) for at behandle ikke-småcellet lungekræft, blærekræft (urotelialt karcinom), triple-negativ brystkræft eller hoved-halskræft (planocellulært hoved-hals karcinom) og Keytruda gives fortsat efter operationen (adjuverende behandling) for at forebygge, at deres kræft vender tilbage.

Keytruda kan gives i kombination med anden kræftmedicin med eller uden strålebehandling. Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for disse andre lægemidler. Spørg lægen, hvis du har eventuelle spørgsmål vedrørende disse lægemidler.

2. Det skal du vide, før du får Keytruda

Du må ikke få Keytruda

- hvis du er allergisk over for pembrolizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Keytruda (angivet i punkt 6 ”Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger”). Er du i tvivl, så spørg lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Keytruda.

Fortæl det til lægen, før du får Keytruda:

- hvis du har en autoimmun sygdom (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler)
- hvis du har lungebetændelse eller inflammation (en betændelseslignende tilstand) i lungerne (pneumonitis)
- hvis du tidligere har fået ipilimumab, der er et andet lægemiddel til behandling af melanom, og har oplevet alvorlige bivirkninger på grund af dette lægemiddel
- hvis du har haft en allergisk reaktion ved behandling med andre monoklonale antistoffer
- hvis du har eller har haft en kronisk virusinfektion i leveren, herunder hepatitis B (hbv) eller hepatitis C (hcv)
- hvis du har hiv- (human immundefekt virus) infektion eller aids (erhvervet immundefekt syndrom)
- hvis du har leverskader
- hvis du har nyreskader
- hvis du har gennemgået en transplantation af et fast organ eller en knoglemarvstransplantation (stamcelletransplantation), hvor der anvendes stamceller fra en donor (allogen transplantation).

Keytruda påvirker dit immunsystem. Det kan medføre inflammation (en betændelseslignende tilstand) i dele af din krop. Din risiko for at få disse bivirkninger kan være højere, hvis du allerede har en autoimmun sygdom (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler). Du kan også opleve hyppig opblussen af din autoimmune sygdom, som i de fleste tilfælde er lette.

Når du får Keytruda, kan du få nogle alvorlige bivirkninger. Disse bivirkninger kan nogle gange blive livstruende og kan medføre døden. Disse bivirkninger kan forekomme når som helst under behandlingen, eller selv efter afslutning af din behandling. Du kan få mere end en bivirkning på samme tid.

Kontakt straks lægen, hvis du får en eller flere af følgende tilstande. Din læge vil muligvis give dig anden medicin for at forebygge mere alvorlige komplikationer og mildne dine symptomer. Din læge vil muligvis udsætte den næste dosis af Keytruda eller helt stoppe din behandling med Keytruda.

- inflammation (en betændelseslignende tilstand) i lungerne, som kan inkludere kortåndethed, brystmerter eller hoste
- betændelse i tarmene, som kan inkludere diarré eller flere afføringer end normalt, sort, tjæreagtig, klistret afføring, blod eller slim i afføringen, svære mavesmerter eller ømhed i maveområdet, kvalme, opkastning

- leverbetændelse, som kan inkludere kvalme eller opkastning, nedsat appetit, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, mørk urin, øget blødningstendens eller tendens til lettere at få blå mærker
- inflammation i nyrerne, som kan inkludere ændringer i mængden eller farven af urinen
- inflammation i hormonproducerende kirtler (især skjoldbruskkirtlen, hypofysen og binyrerne), som kan inkludere hurtig hjerterytme (puls), vægttab, øget svedtendens, vægtstigning, hårtab, kuldefornemmelse, forstoppelse, dybere stemme, muskelsmerter, svimmelhed eller besvimelse, hovedpine, som ikke vil forsvinde, eller usædvanlig hovedpine
- type 1-diabetes (sukkersyge), inklusive diabetisk ketoacidose (syreforgiftning – ophobning af syre i blodet, der kan opstå i forbindelse med diabetes), symptomer kan inkludere øget appetit eller tørst, hyppigere vandladning eller vægttab, træthedsfølelse eller kvalme, mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed, en sødlig ånde, en sødlig eller metallisk smag i munden, eller at din urin eller sved lugter anderledes
- inflammation i øjnene, som kan inkludere synsændringer
- inflammation i musklerne, som kan inkludere muskelsmerter eller muskelsvaghed
- inflammation i hjertemusklen, som kan inkludere kortåndethed, uregelmæssig hjerterytme, træthed eller bryst smerter (myokarditis)
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan inkludere mavesmerter, kvalme og opkastning
- inflammation i huden, som kan inkludere udslæt, kløe, blæredannelse i huden, afskalning af huden eller sår dannelse, og/eller læsioner i munden eller i slimhinderne i næsen, halsen eller i området omkring kønsorganerne
- en sygdom i immunsystemet, der kan ramme lungerne, huden, øjnene og/eller lymfeknuderne (sarkoidose)
- inflammation i hjernen, som kan inkludere forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller krampeanfald (encephalitis)
- smerter, følelsesløshed, en snurrende fornemmelse eller svaghed i arme og ben; blære- eller tarmproblemer inklusive behov for hyppigere vandladning, ufrivillig vandladning, vandladningsbesvær og forstoppelse (myelitis (rygmarvsbetændelse))
- inflammation og ardannelse i galdegangene, som kan inkludere smerter i den øvre højre del af maven, forstørret lever eller milt, træthed, kløe eller gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (skleroserende kolangitis)
- inflammation i maven (gastritis)
- nedsat aktivitet i biskjoldbruskkirtlerne, som kan inkludere muskelkramper eller muskelspasmer, træthed og svaghedsfølelse (hypoparathyroidisme)
- betændelse i hjertesækken, som kan inkludere bryst smerter, kortåndethed eller træthed (perikarditis)
- en tilstand, hvor nogle eller alle af følgende bivirkninger sker samtidig: muskelsmerter eller muskelsvaghed, synsændringer, træthedsfølelse, kortåndethed, bryst smerter eller uregelmæssig hjerterytme (myokarditis-myositis-myasthenia gravis overlap-syndrom)
- infusionsrelaterede reaktioner, som kan inkludere kortåndethed, kløe eller udslæt, svimmelhed eller feber.

Komplikationer, inklusive *graft versus host*-sygdom (GVHD), hos personer der gennemgår knoglemarvstransplantation (stamcelletransplantation), hvor der anvendes stamceller fra en donor (allogen transplantation). Disse komplikationer kan være alvorlige og kan medføre døden. De kan forekomme, hvis du tidligere har gennemgået denne form for transplantation, eller hvis du skal have en sådan transplantation engang i fremtiden. Lægen vil overvåge dig for tegn og symptomer, som kan inkludere hududslæt, leverbetændelse, mavesmerter eller diarré.

Børn og unge

Keytruda injektionsvæske, opløsning må ikke gives til børn under 18 år, undtagen til unge i alderen 12 år og derover, som vejer mere end 40 kg, med klassisk Hodgkins lymfom eller melanom.

Brug af andre lægemidler sammen med Keytruda

Fortæl det altid til lægen,

- hvis du tager andre lægemidler, som svækker dit immunsystem.
 - Eksempler herpå kan være kortikosteroider, som f.eks. prednison.
 - Disse typer lægemidler kan påvirke virkningen af Keytruda.
 - Når du er i behandling med Keytruda, kan lægen imidlertid godt give dig kortikosteroider for at mildne de bivirkninger, du kan få af Keytruda.
 - Du kan også få kortikosteroider, før du får Keytruda i kombination med kemoterapi for at forebygge og/eller behandle kvalme, opkastning og andre bivirkninger forårsaget af kemoterapi.
- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet

- Du må ikke få Keytruda, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det.
- Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- Keytruda kan skade det ufødte barn eller øge risikoen for, at det dør.
- Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du anvende sikker prævention, mens du bliver behandlet med Keytruda og i mindst 4 måneder efter din sidste dosis.

Amning

- Fortæl det til lægen, hvis du ammer.
- Du må ikke amme, mens du får Keytruda.
- Det er ukendt, om Keytruda udskilles i mælken hos mennesker.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Keytruda påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed, træthed eller svaghedsfølelse er mulige bivirkninger ved Keytruda. Undlad at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du har fået Keytruda, medmindre du er sikker på, at du har det godt.

Keytruda injektionsvæske, opløsning indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mg polysorbat 80 pr. ml injektionsvæske. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

Keytruda injektionsvæske, opløsning indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Keytruda injektionsvæske, opløsning

Du får Keytruda på et hospital under opsyn af en læge med erfaring i behandling af kræft.

- Den anbefalede dosis af Keytruda hos voksne og hos unge med melanom eller klassisk Hodgkins lymfom i alderen 12 år eller derover, som vejer mere end 40 kg, er enten
 - 395 mg hver 3. uge eller
 - 790 mg hver 6. uge.
- Lægen vil give dig Keytruda som en injektion under huden (subkutan) i maveområdet (abdomen) eller låret. Dette tager ca. 1-2 minutter.
- Din læge eller sygeplejerske vil injicere i områder, hvor huden ikke er beskadiget, øm, har blå mærker, er arret, skællende eller har røde pletter, og de vil vælge et nyt sted til hver injektion.
- Din læge kan ændre den måde, du får din behandling, fra Keytruda givet som en injektion under huden til Keytruda givet som en infusion i en vene.
- Lægen beslutter, hvor mange behandlinger du har brug for.

Hvis du glemmer en aftale om at få behandling med Keytruda

- Kontakt straks lægen for at lave en ny aftale.
- Det er meget vigtigt, at du ikke springer en infusion med dette lægemiddel over.

Hvis du holder op med at få Keytruda

Hvis du stopper behandlingen, kan virkningen af medicinen ophøre. Du må ikke stoppe behandlingen med Keytruda, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Patientkort

Du kan også finde disse oplysninger på det patientkort, du har fået af din læge. Det er vigtigt, at du gemmer dette patientkort og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du får Keytruda, kan du få nogle alvorlige bivirkninger. Se punkt 2.

Lokale reaktioner på injektionsstedet er blevet rapporteret, når Keytruda gives som en injektion under huden. Hyppigheden af lokale reaktioner på injektionsstedet er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

De bivirkninger, der er observeret med Keytruda givet som en infusion i en vene, kan også opleves med Keytruda givet som en injektion under huden.

Følgende bivirkninger er indberettet med Keytruda givet som en infusion i en vene alene:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal røde blodlegemer
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- nedsat appetit
- hovedpine
- kortåndethed; hoste
- diarré; mavesmerter; kvalme; opkastning; forstoppelse
- kløe; hududslæt
- smerter i muskler og knogler; ledsmerter
- træthedsfølelse; usædvanlig træthed eller svaghed; hævelser; feber.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungeinfektion (lungebetændelse)
- nedsat antal blodplader (øget tendens til at få blå mærker eller øget blødningstendens); nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofiler; lymfocytter)
- reaktion i forbindelse med administration af medicinen
- overaktiv skjoldbruskkirtel; hedeure
- nedsat indhold af natrium, kalium eller kalcium i blodet
- søvnbesvær
- svimmelhed; inflammation i nerverne, som medfører følelsesløshed, svaghed og en snurrende fornemmelse eller brændende smerter i arme og ben; manglende energi; ændret smagssans
- tørre øjne
- unormal hjerterytme
- højt blodtryk
- inflammation i lungerne
- inflammation i tarmene; mundtørhed
- inflammation i leveren

- rødt hævet hududslæt, nogle gange med blæredannelse; inflammation i huden; pletvise farveændringer i huden (hvide pletter); tør, kløende hud; hårtab; aknelignende hudproblemer
- muskelsmerter eller muskelømhed; smerter i arme eller ben; ledsmerter med hævelser
- influenzalignende sygdom; kuldegysninger
- forhøjede leverenzymværdier i blodet; forhøjet indhold af kalcium i blodet; unormale prøveresultater for nyrefunktion.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer (leukocytter); betændelsesreaktion (inflammatorisk respons) på blodplader; forhøjet antal hvide blodlegemer (eosinofiler)
- en sygdom i immunsystemet, der kan ramme lungerne, huden, øjnene og/eller lymfeknuderne (sarkoidose)
- nedsat udskillelse af hormoner produceret af binyrerne; inflammation i hypofysen, som sidder i bunden af hjernen; inflammation i skjoldbruskkirtlen
- type 1-diabetes (sukkersyge), inklusive diabetisk ketoacidose
- en tilstand hvor musklerne bliver svage og hurtigere bliver trætte; krampeanfald
- inflammation i øjnene; øjensmerter, øjenirritation, kløe eller røde øjne; ubehagelig lysfølsomhed; pletter for øjnene
- inflammation i hjertemusklen, som kan vise sig som kortåndethed, uregelmæssig hjerterytme, træthed eller brystmerter (myokarditis); betændelse i hjertesækken, som kan vise sig som brystmerter, kortåndethed eller træthed (perikarditis); ophobning af væske omkring hjertet
- inflammation i bugspytkirtlen; inflammation i maven; et sår i slimhinden i mavesækken eller i øvre del af tyndtarmen
- fortykkelse og nogle gange afskalning af huden; små buler eller sår på huden; ændret hårfarve
- seneskedehindebetændelse
- inflammation i nyrerne
- forhøjet indhold af amylase, et enzym, som nedbryder stivelse.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- betændelsesreaktion (inflammatorisk respons) på røde blodlegemer; en tilstand kaldet hæmofagocytisk lymfocytose, hvor immunsystemet danner for mange infektionsbekæmpende celler kaldet histiocytter og lymfocytter, som kan give forskellige symptomer; følelse af svaghed, svimmelhed, kortåndethed, eller hvis du har bleg hud (tegn på et nedsat antal røde blodlegemer, der muligvis skyldes en type blodmangel (anæmi) kaldet ren erytrocyt aplasi)
- nedsat aktivitet i biskjoldbruskkirtlerne, som kan fremstå som muskelkramper eller muskelspasmer, træthed og svaghedsfølelse
- midlertidig inflammation i nerverne, der medfører smerter, svaghed og lammelse af arme og ben (Guillain-Barrés syndrom); inflammation i hjernen, som kan fremstå som forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller krampeanfald (encephalitis); smerter, følelsesløshed, en snurrende fornemmelse eller svaghed i arme og ben; blære- eller tarmproblemer inklusive behov for hyppigere vandladning, ufrivillig vandladning, vandladningsbesvær og forstoppelse (myelitis (rygmarvsbetændelse)); hævet synsnerve, som kan føre til nedsat syn på det ene øje eller på begge øjne, smerter ved bevægelse af øjet og/eller tab af farvesyn (synsnervebetændelse (optic neuritis)); betændelse i den hinde, der omgiver rygmarven og hjernen, som kan vise sig som nakkestivhed, hovedpine, feber, lysfølsomhed i øjnene, kvalme eller opkastning (meningitis)
- inflammation i blodkarrene
- mangel på eller reduktion af fordøjelsesenzymer fremstillet af bugspytkirtlen (eksokrin pancreasinsufficiens); hul på tyndtarmen; cøliaki (karakteriseret ved symptomer som mavesmerter, diarré og oppustethed efter indtagelse af glutenholdige fødevarer)
- inflammation i galdegangene
- kløe, blæredannelse i huden, afskalning af huden eller sår dannelse, og/eller læsioner i munden eller i slimhinderne i næsen, halsen eller i området omkring kønsorganerne (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse); ømme, røde buler på huden
- en sygdom, hvor immunsystemet angriber væskedannende kirtler som tåre- og spytkirtler (Sjögrens syndrom)
- blærebetændelse, der kan fremstå som hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til at lade vandet, blod i urinen, smerter eller tryk i den nedre del af maven.

Følgende bivirkninger er indberettet i kliniske studier med Keytruda givet som en infusion i en vene i kombination med kemoterapi, strålebehandling eller kemoterapi med strålebehandling:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal røde blodlegemer; nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofiler); nedsat antal blodplader (øget tendens til blå mærker eller blødning)
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- nedsat indhold af kalium i blodet; nedsat appetit
- søvnbesvær
- inflammation i nerverne, som medfører følelsesløshed, svaghed, en snurrende fornemmelse eller brændende smerter i arme og ben; hovedpine
- kortåndethed; hoste
- diarré; kvalme; opkastning; mavesmerter; forstoppelse
- hårtab; kløe; hududslæt
- ledsmerter; smerter i muskler og knogler
- træthedsfølelse; usædvanlig træthed eller svaghed; feber; hævelser
- forhøjet værdi i blodet af leverenzymet alaninaminotransferase; forhøjet værdi i blodet af leverenzymet aspartataminotransferase.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungeinfektion (lungebetændelse)
- nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofiler) med feber; nedsat antal hvide blodlegemer (leukocytter; lymfocytter)
- reaktion i forbindelse med administration af medicinen
- nedsat udskillelse af hormoner produceret af binyrerne; overaktiv skjoldbruskkirtel; inflammation i skjoldbruskkirtlen
- nedsat indhold af natrium eller kalcium i blodet
- svimmelhed; ændret smagssans
- tørre øjne
- unormal hjerterytme
- højt blodtryk
- inflammation i lungerne
- inflammation i tarmene; inflammation i maven; mundtørhed
- inflammation i leveren
- rødt hævet hududslæt, nogle gange med blæredannelse; inflammation i huden: aknelignende hudproblemer; tør, kløende hud
- muskelsmerter eller muskelømhed; smerter i arme eller ben; ledsmerter med hævelser
- pludseligt opstået nyreskade
- influenzalignende sygdom; kuldegysninger
- forhøjet bilirubin i blodet; forhøjet værdi i blodet af leverenzymet alkalisk fosfatase; unormale prøveresultater for nyrefunktion; forhøjet indhold af kalcium i blodet.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- betændelsesreaktion (inflammatorisk respons) på røde blodlegemer; forhøjet antal hvide blodlegemer (eosinofiler)
- inflammation i hypofysen, som sidder i bunden af hjernen
- type 1-diabetes (sukkersyge), inklusive diabetisk ketoacidose
- inflammation i hjernen, som kan fremstå som forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller krampeanfald (encephalitis); manglende energi
- inflammation i øjnene; øjensmerter, øjenirritation, kløe eller røde øjne; ubehagelig lysfølsomhed; pletter for øjnene
- inflammation i hjertemusklens, som kan vise sig som kortåndethed, uregelmæssig hjerterytme, træthed eller brystmerter (myokarditis); betændelse i hjertesækken, som kan vise sig som brystmerter, kortåndethed eller træthed (perikarditis); ophobning af væske omkring hjertet
- inflammation i blodkarrene
- inflammation i bugspytkirtlen; et sår i slimhinden i mavesækken eller i øvre del af tyndtarmen

- fortykkelse og nogle gange afskalning af huden; pletvise farveændringer i huden (hvide pletter); små buler eller sår på huden
- seneskedehindebetændelse
- inflammation i nyrerne; blærebetændelse, som kan omfatte hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til at lade vandet, blod i urinen, smerter eller tryk i den nedre del af maven
- forhøjet indhold af amylase, et enzym, som nedbryder stivelse.

Sjældnen (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- betændelsesreaktion (inflammatorisk respons) på blodplader
- en sygdom i immunsystemet, der kan ramme lungerne, huden, øjnene og/eller lymfeknuderne (sarkoidose)
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlerne, som kan fremstå som muskelkramper eller muskelspasmer, træthed og svaghedsfølelse
- en tilstand hvor musklerne bliver svage og trættes hurtigt; midlertidig inflammation i nerverne, der medfører smerter, svaghed og lammelse af arme og ben (Guillain-Barrés syndrom); smerter, følelsesløshed, en snurrende fornemmelse eller svaghed i arme og ben; blære- eller tarmproblemer inklusive behov for hyppigere vandladning, ufrivillig vandladning, vandladningsbesvær og forstoppelse (myelitis (rygmarvsbetændelse)); hævet synsnerve, som kan føre til nedsat syn på det ene øje eller på begge øjne, smerter ved bevægelse af øjet og/eller tab af farvesyn (synsnervebetændelse (optic neuritis)); krampeanfald; betændelse i den hinde, der omgiver rygmarven og hjernen, som kan vise sig som nakkestivhed, hovedpine, feber, lysfølsomhed i øjnene, kvalme eller opkastning (meningitis)
- mangel på eller reduktion af fordøjelsesenzymer fremstillet af bugspytkirtlen (eksokrin pancreasinsufficiens); hul på tyndtarmen; cøliaki (karakteriseret ved symptomer som mavesmerter, diarré og oppustethed efter indtagelse af glutenholdige fødevarer)
- inflammation i galdegangene
- kløe, blæredannelse i huden, afskalning af huden eller sår dannelse, og/eller læsioner i munden eller i slimhinderne i næsen, halsen eller i området omkring kønsorganerne (Stevens-Johnsons syndrom); ømme, røde buler på huden; ændret hårfarve
- en sygdom, hvor immunsystemet angriber væskedannende kirtler som tåre- og spytkirtler (Sjögrens syndrom).

Følgende bivirkninger er indberettet i kliniske studier med Keytruda givet som en infusion i en vene i kombination med axitinib eller lenvatinib:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- urinvejsinfektion (øget vandladningstrang og smerter ved vandladning)
- nedsat antal røde blodlegemer
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- nedsat appetit
- hovedpine; ændret smagssans
- højt blodtryk
- kortåndethed; hoste
- diarré; mavesmerter; kvalme; opkastning; forstoppelse
- hududslæt; kløe
- ledsmerter; smerter i muskler og knogler; muskelsmerter, muskelømhed; smerter i arme eller ben
- træthedsfølelse; usædvanlig træthed eller svaghed; hævelser; feber
- forhøjet indhold af lipase, et enzym, som nedbryder fedtstoffer; forhøjede leverenzymværdier i blodet; unormale prøveresultater for nyrefunktion.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungeinfektion (lungebetændelse)
- nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofiler, lymfocytter, leukocytter); nedsat antal blodplader (øget tendens til at få blå mærker eller øget blødningstendens)
- reaktion i forbindelse med administration af medicinen
- nedsat udskillelse af hormoner produceret af binyrerne; overaktiv skjoldbruskkirtel; inflammation i skjoldbruskkirtlen

- nedsat indhold af natrium, kalium, eller kalcium i blodet
- søvnbesvær
- svimmelhed; inflammation i nerverne, som medfører følelsesløshed, svaghed og en snurrende fornemmelse eller brændende smerter i arme og ben; manglende energi
- tørre øjne
- unormal hjerterytme
- inflammation i lungerne
- inflammation i tarmene; inflammation i bugspytkirtlen; inflammation i maven; mundtørhed
- inflammation i leveren
- rødt hævet hududslæt, nogle gange med blæredannelse; inflammation i huden; tør hud; aknelignende hudproblemer; hårtab
- ledsmerter med hævelser
- inflammation i nyrene
- influenzalignende sygdom; kuldegysninger
- forhøjet indhold af amylase, et enzym, som nedbryder stivelse; forhøjet bilirubin i blodet; forhøjet værdi i blodet af leverenzymet alkalisk fosfatase, forhøjet indhold af kalcium i blodet.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer (eosinofiler)
- inflammation i hypofysen, som sidder i bunden af hjernen
- type 1-diabetes (sukkersyge), inklusive diabetisk ketoacidose
- en tilstand hvor musklerne bliver svage og hurtigere bliver trætte; inflammation i hjernen, som kan fremstå som forvirring, feber, hukommelsesproblemer eller krampeanfald (encephalitis)
- inflammation i øjnene; øjensmerter, øjenirritation, kløende eller røde øjne; ubehagelig lysfølsomhed; pletter for øjnene
- inflammation i hjertemusklen, som kan inkludere kortåndethed, uregelmæssig hjerterytme, træthed eller brystmerter (myokarditis); ophobning af væske omkring hjertet
- inflammation i blodkarrene
- et sår i slimhinden i mavesækken eller i øvre del af tyndtarmen
- tør, kløende hud; fortykkelse og nogle gange afskalning af huden; pletvise farveændringer i huden (hvide pletter); små buler eller sår på huden; ændret hårfarve
- seneskedehindebetændelse.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat aktivitet i biskjoldbruskkirtlerne, som kan fremstå som muskelkramper eller muskelspasmer, træthed og svaghedsfølelse
- hævet synsnerve, som kan føre til nedsat syn på det ene øje eller på begge øjne, smerter ved bevægelse af øjet og/eller tab af farvesyn (synsnervebetændelse (optic neuritis))
- hul på tyndtarmen
- kløe, blæredannelse i huden, afskalning af huden eller sår dannelse, og/eller læsioner i munden eller i slimhinderne i næsen, halsen eller i området omkring kønsorganerne (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom)
- en sygdom, hvor immunsystemet angriber væskedannende kirtler som tåre- og spytkirtler (Sjögrens syndrom)
- blærebetændelse, der kan fremstå som hyppig og/eller smertefuld vandladning, trang til at lade vandet, blod i urinen, smerter eller tryk i den nedre del af maven.

Andre indberettede bivirkninger med hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- mangel på eller reduktion af fordøjelsesenzymer fremstillet af bugspytkirtlen (eksokrin pancreasinsufficiens); cøliaki (karakteriseret ved symptomer som mavesmerter, diarré og oppustethed efter indtagelse af glutenholdige fødevarer).

Udslæt forekommer hyppigere, når Keytruda gives i kombination med enfortumab vedotin end når Keytruda gives alene.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Uåbnet hætteglas

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen eller etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Klargjort injektionssprøjte

Når injektionsvæsken er overført fra hætteglasset til injektionssprøjten, er kemisk og fysisk stabilitet påvist for Keytruda injektionsvæske, opløsning under brug i op til 30 dage ved 2 °C - 8 °C (beskyttet mod lys) og i op til 24 timer ved stuetemperatur (ved rumbelysning). Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal injektionsvæsken anvendes straks efter overførsel fra hætteglasset til injektionssprøjten. Hvis Keytruda ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke overskride 8 timer ved stuetemperatur eller 24 timer ved 2 °C - 8 °C, medmindre klargøringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. 24-timers perioden kan inkludere op til 8 timer ved stuetemperatur (ved eller under 25 °C). Injektionsvæsken skal kasseres, hvis opbevaringstiden overskrider disse grænser. Den fyldte injektionssprøjte skal bringes til stuetemperatur i mindst 30 minutter inden administration, hvis den har været opbevaret i køleskab. Den fyldte injektionssprøjte må ikke nedfryses.

Eventuelt resterende injektionsvæske, opløsning må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Keytruda indeholder:

- Aktivt stof: pembrolizumab. Et hætteglas med 2,4 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 395 mg pembrolizumab. Et hætteglas med 4,8 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 790 mg pembrolizumab.
Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 165 mg pembrolizumab.
- Øvrige indholdsstoffer: rekombinant berahyaluronidase alfa, L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, L-methionin, saccharose, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Keytruda er en klar til let opaliserende, farveløs til lysegul opløsning med pH 5,3 – 5,9. Det fås i pakninger med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Klargøring og administration

Keytruda injektionsvæske, opløsning må kun administreres af en sundhedsperson.

Keytruda injektionsvæske, opløsning er klar til brug. Fortynd ikke Keytruda injektionsvæske, opløsning. Hætteglasset må ikke rystes.

Klargøring af injektionssprøjten

- Lad hætteglasset med Keytruda injektionsvæske, opløsning opnå stuetemperatur i mindst 30 minutter.
- Det uåbnede hætteglas kan opbevares uden for køleskab (ved temperaturer på eller under 25 °C) i op til 24 timer før klargøring til administration.
- Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Keytruda injektionsvæske, opløsning er en klar til let opaliserende og farveløs til lysegul opløsning. Hætteglasset skal kasseres, hvis der observeres synlige partikler.
- Keytruda injektionsvæske, opløsning er kompatibel med injektionssprøjter lavet af polypropylen og polycarbonat samt overførsels- og injektionskanyler af rustfrit stål
- Træk det påkrævede volumen op, enten 2,4 ml (395 mg) eller 4,8 ml (790 mg), med en steril injektionssprøjte og en overførselskanyle (18-21G anbefales) i henhold til den anbefalede dosering. For at undgå tilstopning af kanylen skal kanylen skiftes til en 25-30G, 13 mm hypodermisk injektionskanyle umiddelbart før subkutan injektion.

Opbevaring af klargjort injektionssprøjte

- Produktet indeholder ikke konserveringsmiddel og skal anvendes straks efter optrækning fra hætteglasset. Hvis Keytruda ikke anvendes straks, skal injektionssprøjten med Keytruda injektionsvæske, opløsning opbevares med overførselskanyle og hætte på (se opbevaringstid for klargjort injektionssprøjte i punkt 5).
- Den fyldte injektionssprøjte skal bringes til stuetemperatur i mindst 30 minutter inden brug, hvis den har været opbevaret i køleskab.
- Den fyldte injektionssprøjte må ikke nedfryses.

Administration

- Keytruda injektionsvæske, opløsning skal injiceres i det subkutane væv på låret eller maven og undgå området på 5 cm omkring navlen. Må ikke injiceres i områder på huden med skader, ømhed, blå mærker, ar, skællende hud eller med røde pletter.
 - Injicer en dosis på 2,4 ml Keytruda injektionsvæske, opløsning (395 mg) subkutan hver 3. uge over 1 minut.
 - Injicer en dosis på 4,8 ml Keytruda injektionsvæske, opløsning (790 mg) subkutan hver 6. uge over 2 minutter.
- Skift injektionssted ved efterfølgende injektioner.
- Under behandling med Keytruda injektionsvæske, opløsning må der ikke administreres andre lægemidler til subkutan anvendelse på samme sted som Keytruda injektionsvæske, opløsning.
- Keytruda er kun til engangsbrug. Den ubrugte rest i hætteglasset bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.