

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjáról a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

KEYTRUDA 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg pembrolizumab port tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után 1 ml koncentrátum 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

A pembrolizumab egy humanizált monoklonális programozott sejthalál receptor-1 (PD-1) gátló antitest (IgG4 kapa izotípus, az Fc régióban stabilizáló szekvencia módosulással), amit kínai hörcsög ovarium sejtekből rekombináns DNS technológiával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér színű, liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A KEYTRUDA monoterápiában az előrehaladott (nem rezekábilis vagy metasztatizáló) melanómában szenvedő felnőttek kezelésére javallott.

A KEYTRUDA monoterápiában a metasztatizáló, nem kissejtes tüdő carcinoma (NSCLC) első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál, $\geq 50\%$ -os TPS (Tumor Proportion Score – PD-L1-et expresszáló tumorsejt arány) mellett, EGFR- (epidermal growth factor receptor, epidermális növekedési faktor receptor) vagy ALK- (anaplastic lymphoma kinase, anaplasztikus limfóma kináz) pozitív tumor mutáció jelenléte nélkül.

A KEYTRUDA pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinálva metasztatizáló, nem laphámsejtes NSCLC első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknek a daganata nem hordoz EGFR- vagy ALK-pozitív mutációkat.

A KEYTRUDA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló NSCLC kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál $\geq 1\%$ TPS mellett, és akik korábban legalább egy kemoterápiás kezelést kaptak. Az EGFR- vagy ALK-pozitív mutációkkal bíró tumoros betegeknek a KEYTRUDA-kezelés előtt célzott terápiát is kapniuk kellett.

A KEYTRUDA monoterápiában kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére javallott sikertelen autológ őssejt-transzplantáción (ASCT) és brentuximab-vedotin (BV) kezelésén átesett, vagy transzplantációra nem alkalmas és sikertelen BV-kezelésen átesett felnőtt betegeknek.

A KEYTRUDA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik korábban platina-tartalmú kemoterápiát kaptak (lásd 5.1 pont).

A KEYTRUDA monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik a ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlanok, és akiknél a daganat CPS ≥ 10 kombinált pontszám mellett expresszál PD-L1-et (lásd 5.1 pont).

A KEYTRUDA monoterápiában olyan kiújuló vagy metasztatizáló fej-nyaki laphámsejtes carcinomában (HNSCC) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganat $\geq 50\%$ -os TPS mellett expresszál PD-L1-et, és platina-tartalmú kemoterápia mellett vagy azt követően progrediál (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a daganatok kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A PD-L1 vizsgálata NSCLC-s, urothelialis carcinomás vagy HNSCC-s betegeknél

Az NSCLC-s betegeknél ajánlott egy validált vizsgálattal tesztelni a PD-L1 tumor expressziót. Azoknál a nem laphámsejtes NSCLC-s betegeknél, akiknél a daganat magas PD-L1-expressziót mutat, a kombinációs terápiával járó mellékhatások kockázatát a pembrolizumab monoterápiával összehasonlítva kell mérlegelni, valamint a kombinációs terápia előny/kockázat arányát egyénileg kell értékelni (lásd 4.1, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A korábban kezeletlen urothelialis carcinomás vagy HNSCC-s betegeket validált vizsgálattal igazolt PD-L1-expresszió jelenléte alapján kell a kezelésre kiválasztani (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A KEYTRUDA javasolt adagja 200 mg, melyet intravénás infúzióban, 30 perc alatt, 3 hetente kell beadni.

A betegek KEYTRUDA-val történő kezelését progresszió észleléséig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig szabad csak folytatni. Megfigyeltek atípusos válaszokat (azaz a tumor méretének kezdeti, átmeneti növekedését, illetve új laesiók megjelenését az első néhány hónapban, amelyet a tumor méretének csökkenése követ). Betegségük progressziójának megerősítéséig a kezelés folytatása javasolt azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség kezdeti progressziójára van bizonyíték.

A dózisok elhalasztása vagy a kezelés leállítása (lásd még 4.4 pont)

1. táblázat: A KEYTRUDA-kezelés javasolt módosításai

| Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások | Súlyosság mértéke | Kezelés módosítás |
|---|---|---|
| Pneumonitis | 2. fokozat | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* |
| | 3. vagy 4. fokozat vagy visszatérő 2. fokozat | Végleges leállítás |
| Colitis | 2. vagy 3. fokozat | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* |
| | 4. fokozat vagy visszatérő 3. fokozat | Végleges leállítás |
| Nephritis | 2. fokozat, ahol a kreatininszint a normálérték felső határának (ULN) $> 1,5 - \leq 3$ -szorosa | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* |

| Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások | Súlyosság mértéke | Kezelés módosítás |
|--|--|---|
| | ≥3. fokozat, ahol a kreatininszint >3x ULN | Végleges leállítás |
| Endokrin betegségek | Szimptomás hypophysitis 1-es típusú diabetes ≥3. fokozatú hyperglykaemiával (glükóz >250 mg/dl vagy >13,9 mmol/l) vagy társult ketoacidosis. ≥3. fokozatú hyperthyreosis | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* Azoknál a betegeknél, akiknél a 3. vagy a 4. fokozatú endocrinopathia 2. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javult, és hormonpótlással kontrollált, (amennyiben ez indokolt), fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása a kortikoszteroid adagjának fokozatos csökkentését követően, ha erre szükség van. Egyéb esetben a kezelést le kell állítani. A hypothyreosis kezelhető hormonpótló terápiával a kezelés megszakítása nélkül. |
| Hepatitis | 2. fokozat, amelynél az aszpartát-aminotranszferáz- (AST) vagy alanin-aminotranszferáz- (ALT) szint >3-5x ULN, illetve az összbilirubinszint az >1,5-3x ULN | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* |
| | ≥3. fokozat, amelynél az AST- vagy ALT-szint >5x ULN vagy az összbilirubinszint az >3x ULN | Végleges leállítás |
| | Abban az esetben, ha legalább 1 hétig fennálló, kiindulási értékhez képest legalább 50%-os AST- vagy ALT-szint emelkedés jelentkezik olyan májmetasztázisos betegeknél, akik a kezelést az AST- vagy ALT-értékek 2. fokozatú emelkedése mellett kezdték. | Végleges leállítás |
| Bőrreakciók | 3. fokozatú vagy gyanított Stevens–Johnson szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN) | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1 fokozatúra javulásáig* |
| | 4. fokozatú vagy igazolt SJS vagy TEN | Végleges leállítás |
| Immunrendszerrel összefüggő egyéb mellékhatások | A reakció súlyossága és típusa alapján (2. vagy 3. fokozat) | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* |
| | 3. vagy 4. fokozatú myocarditis 3. vagy 4. fokozatú encephalitis 3. vagy 4. fokozatú Guillain–Barré szindróma | Végleges leállítás |
| | 4. vagy visszatérő 3. fokozat | Végleges leállítás |
| Infúzióval összefüggő reakciók | 3. vagy 4. fokozat | Végleges leállítás |

Megjegyzés: a toxicitási fokozatok megfelelnek a Nemzeti Rákkutató Intézet – nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai 4. verziója [National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v.4] szerinti besorolásnak.

* Ha a kezeléssel összefüggő toxicitás a KEYTRUDA utolsó dózist követő 12 héten belül nem javul 0-1. fokozatúra, vagy ha a kortikoszteroid dózist nem lehet 12 héten belül napi ≤ 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre csökkenteni, a KEYTRUDA-kezelést végleg le kell állítani.

Nem ismert a pembrolizumab-kezelés újraindításának biztonságossága azoknál a betegeknél, akiknél korábban immunrendszerrel összefüggő myocarditist tapasztaltak.

A KEYTRUDA-kezelést végleg le kell állítani 4. fokozatú vagy visszatérő 3. fokozatú mellékhatások fellépésekor, kivéve, ha az 1. táblázat ettől eltérően rendelkezik.

4. fokozatú hematológiai toxicitás esetén, kizárólag a cHL-ban szenvedő betegeknél, a KEYTRUDA adását a mellékhatások 0-1. fokozatúra történő javulásáig fel kell függeszteni.

A KEYTRUDA-val kezelt betegeknek Betegkártyát kell adni, és tájékoztatni kell őket a KEYTRUDA kockázatairól (lásd még a Betegtájékoztatóban).

Különleges betegcsoportok

Időskorúak

A monoterápia biztonságosságának vagy hatásosságának tekintetében összességében nem számoltak be az idős (≥ 65 év) és fiatalabb (< 65 év) betegek közötti különbségekről. Dózismódosítás nem szükséges ebben a betegcsoportban.

A ≥ 65 éves betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott a cHL populációra vonatkozó következtetések levonásához (lásd 5.1 pont).

A ≥ 75 éves betegektől származó, hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok mennyisége korlátozott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosítás nem szükséges. A KEYTRUDA-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosítás nem szükséges. A KEYTRUDA-t nem vizsgálták közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ocularis melanoma

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a KEYTRUDA biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan ocularis melanomában szenvedő betegek esetében (lásd 5.1 pont).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance státusz pontszám ≥ 2

A ≥ 2 ECOG performance státusz pontszámú betegeket kizárták a melanoma, NSCLC, a cHL és a HNSCC klinikai vizsgálatokból (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A KEYTRUDA biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A KEYTRUDA-t intravénás infúzióban kell beadni 30 perc alatt. A KEYTRUDA-t tilos intravénás lökés vagy bolus injekció formájában beadni!

A KEYTRUDA pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban történő alkalmazásakor a KEYTRUDA-t kell először beadni. Lásd még a pemetrexed és a választott platina-tartalmú kemoterápia Alkalmazási előírását is.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A PD-L1 státusz vizsgálata

Egy tumor PD-L1 státuszának vizsgálatakor az álnegatív vagy az álpozitív eredmények minimalizálása érdekében fontos egy validált és robusztus módszer alkalmazása.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások

A pembrolizumab-kezelés alatt előforduló, az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások többsége reverzibilis, és a pembrolizumab-kezelés megszakításával, illetve kortikoszteroidok alkalmazásával és/vagy szupportív ellátással kezelhető volt. Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások előfordultak a pembrolizumab utolsó adagja után is. Felléphetnek egyidejűleg olyan immunrendszerrel összefüggő mellékhatások, amelyek több mint egy szervrendszert érintenek.

A feltételezett, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások esetén megfelelő értékelésre van szükség az etiológia igazolásához valamint az egyéb okok kizárásához. A mellékhatás súlyosságától függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni. Ha a beteg állapota 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javul, meg kell kezdeni a kortikoszteroid adagjának csökkentését, és azt legalább 1 hónapon keresztül folytatni kell. Az olyan betegekkel folytatott klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat alapján, akiknél az immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat kortikoszteroidok alkalmazásával nem tudták kontrollálni, fontolóra vehető az egyéb szisztémás immunszuppresszánsok adása.

Újra kezdhető a pembrolizumab-kezelés a KEYTRUDA utolsó adagját követő 12 héten belül, ha a mellékhatás tartósan 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatú marad, és a kortikoszteroid napi adagját legfeljebb 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre csökkentették.

A pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármely 3. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatás újbóli előfordulása esetén, illetve bármely 4. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásként jelentkező toxicitás esetén, kivéve a hormonpótlással kontrollált endokrin betegségeket (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél pneumonitist jelentettek, beleértve halálos kimenetelű eseteket is (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a pneumonitisre utaló panaszokat és tüneteket. Pneumonitis gyanúja esetén radiológiai képalkotó vizsgálattal kell azt megerősíteni, valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti adag 1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell); a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú pneumonitis esetén, illetve végleg le kell állítani 3. fokozatú, 4. fokozatú, illetve visszatérő 2. fokozatú pneumonitis esetén (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő colitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél colitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a colitisre utaló panaszokat és tüneteket, és ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti adag 1-2 mg/ttkg/nap prednizon

vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell); a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú vagy 3. fokozatú colitis esetén, illetve végleg le kell állítani a pembrolizumab-kezelést 4. fokozatú colitis esetén (lásd 4.2 pont). Figyelembe kell venni a gastrointestinalis perforatio potenciális kockázatát.

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél hepatitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a májfunkció változásait (a kezelés kezdetekor, a kezelés alatt időszakosan és amikor az a klinikai vizsgálat alapján indokolt) és a hepatitis tüneteit, valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni, a kezdő adag 0,5-1 mg/ttkg/nap (a 2. fokozatú eseményeknél) és 1-2 mg/ttkg/nap (a 3. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél) prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell. Ezen kívül a májenzim-értékek emelkedése súlyosságának megfelelően fel kell függeszteni, illetve végleg le kell állítani a pembrolizumab adását (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő nephritis

Pembrolizumabot kapó betegeknél nephritist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a vesefunkció változásait, valamint ki kell zárni a veseműködési zavar egyéb okait. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti adag 1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell), valamint a kreatininszint emelkedésétől függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú, illetve a pembrolizumab-kezelést véglegesen le kell állítani 3. fokozatú vagy 4. fokozatú nephritis esetén (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő endokrin betegségek

Súlyos endokrin betegségeket, beleértve hypophysitist, 1-es típusú diabetes mellitust, diabeteses ketoacidosis, hypothyrosist, és hyperthyreosist figyeltek meg a pembrolizumab-kezeléssel összefüggésben.

Hosszú távú hormonpótló-kezelésre lehet szükség immunrendszerrel összefüggő endokrin betegségek esetén.

Pembrolizumabot kapó betegeknél hypophysitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hypophysitisre utaló panaszokat és tüneteket (beleértve a hypopituitarismust és a másodlagos mellékvese-elégtelenséget), valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni a másodlagos mellékvese-elégtelenség kezelésére, illetve egyéb hormonpótlást kell alkalmazni, ha az klinikailag indokolt. Szimptomás hypophysitis esetén a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, amíg az esemény hormonpótlással kontrollálhatóvá nem válik. A kortikoszteroid adagjának csökkentését követően fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása, amennyiben szükséges (lásd 4.2 pont). A megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében monitorozni kell az agyalapi mirigy funkciót és a hormonszinteket.

Pembrolizumabot kapó betegeknél 1-es típusú diabetes mellitust, beleértve diabeteses ketoacidosis jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hyperglykaemiát és a diabetesszel összefüggő egyéb panaszokat és tüneteket. Inzulint kell alkalmazni az 1-es típusú diabetes kezelésére, valamint 3. fokozatú hyperglykaemia esetén az anyagcsere-egyensúly eléréséig a pembrolizumab adását fel kell függeszteni (lásd 4.2 pont).

Pembrolizumabot kapó betegeknél pajzsmirigy rendellenességeket (beleértve hypothyreosist, hyperthyreosist és thyreoiditist) jelentettek, amelyek a kezelés folyamán bármikor jelentkezhetnek. A korábban sugárkezelést kapó HNSCC-s betegeknél gyakrabban jelentenek hypothyreosist. A betegeknél monitorozni kell a pajzsmirigyműködést (a kezelés kezdetekor, a kezelés alatt időszakosan, és a klinikai értékelés alapján indokolt esetekben), valamint a pajzsmirigy rendellenesség okozta klinikai panaszokat és tüneteket. A hypothyreosis kezelhető hormonpótló terápiával a kezelés megszakítása, illetve kortikoszteroidok alkalmazása nélkül. A hyperthyreosis tünetileg kezelhető. A pembrolizumab-kezelést 3. vagy magasabb fokozatú hyperthyreosis esetén annak legfeljebb 1. fokozatúra történő javulásáig fel kell függeszteni. A 3. vagy 4. fokozatú hyperthyreosisban szenvedő betegeket esetében, akiknek állapota 2. fokozatúra javult a kortikoszteroid adagjának

csökkentését követően, fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása, amennyiben szükséges (lásd 4.2, 4.8 pont). A megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében monitorozni kell a pajzsmirigy funkciót és a hormonszinteket.

Immunrendszerrel összefüggő cutan mellékhatások

Pembrolizumabot kapó betegeknél immunrendszerrel összefüggő, súlyos bőrreakciókat jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a gyanított súlyos bőrreakciókat, és ki kell zárni az egyéb okokat. A mellékhatás súlyosságától függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni vagy véglegesen le kell állítani, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Pembrolizumabot kapó betegeknél Stevens–Johnson szindrómát (SJS) és toxicus epidermalis necrolysis (TEN) jelentettek, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). SJS vagy TEN okozta panaszok vagy tünetek esetén a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és a beteget kivizsgálásra és kezelésre kórházba kell utalni. A SJS vagy TEN beigazolódásakor a pembrolizumab adását végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Elővigyázatosság szükséges a pembrolizumab adásának mérlegelésekor az olyan betegnél, akinél előzőleg egy súlyos vagy életveszélyes cutan mellékhatás lépett fel más immunstimuláns daganatellenes szerekkel történő korábbi kezelés alatt.

Egyéb, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások

Az alábbi klinikailag jelentős, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat – a súlyos és halálos eseteket is beleértve – jelentették a klinikai vizsgálatokban, vagy a forgalomba hozatalt követően: uveitis, arthritis, myositis, myocarditis, pancreatitis, Guillain–Barré szindróma, myastheniás szindróma, haemolyticus anaemia, sarcoidosis és encephalitis (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A mellékhatás súlyosságától függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni.

Újra kezdhető a pembrolizumab-kezelés a KEYTRUDA utolsó adagját követő 12 héten belül, ha a mellékhatás tartósan 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatú marad, és a kortikoszteroid napi adagja legfeljebb 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre lett csökkentve.

A pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármely 3. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatás újbóli előfordulása esetén, illetve bármely 4. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatás esetén (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A forgalomba hozatal utáni szakaszban a transzplantált szerv rejectiójáról számoltak be a PD-1 inhibitorokkal kezelt betegeknél. A pembrolizumab-kezelés növelheti a szervtranszplantáltak esetében a rejectio kockázatát. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a pembrolizumab kezelés előnyeit a lehetséges kilökődés kockázatával szemben.

Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) szövődményei

Allogén HSCT pembrolizumab-kezelést követően

Korábbi pembrolizumab-expozíciót követően graft-versus-host betegség (GVHD) és venoocclusiv májbetegség (VOD) eseteket figyeltek meg allogén HSCT-n átesett, Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél. Amíg további adatok nem állnak rendelkezésre, a HSCT lehetséges előnyeinek és a transzplantációval összefüggő szövődmények potenciálisan fokozott kockázatának gondos mérlegelése minden esetben egyedileg szükséges (lásd 4.8 pont).

Allogén HSCT pembrolizumab-kezelést megelőzően

Allogén HSCT-n átesett betegeknél akut GVHD-t – ide értve a halálos kimenetelű GVHD-t is – jelentettek a pembrolizumab-kezelést követően. Fokozott lehet a pembrolizumab-kezelést követő GVHD kockázata azoknál, akiknél a transzplantációs eljárást követően GVHD lépett fel. Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében allogén HSCT szerepel, a pembrolizumab-kezelés előnyét az esetleg fellépő GVHD kockázatával összehasonlítva kell mérlegelni.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Pembrolizumabot kapó betegeknél súlyos, infúzió adásával összefüggő reakciókat jelentettek, ide értve a túlérzékenységet és az anaphylaxiát is (lásd 4.8 pont). Súlyos, infúzió adásával összefüggő reakció esetén az infúzió adását abba kell hagyni, és a pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél az infúzió adásával összefüggő enyhe vagy közepesen súlyos reakciók jelentkeznek, szoros monitorozás mellett folytatható a pembrolizumab-kezelés. Fontolóra vehető a lázcsillapítóval és antihisztaminnal történő premedikáció.

Betegség-specifikus óvintézkedések

Pembrolizumab alkalmazása korábban platina-tartalmú kemoterápiát kapó, urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél

A rosszabb prognosztikus jellemzőkkel bíró és/vagy agresszív megbetegedésben szenvedő betegeknél a kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a pembrolizumab hatásának késleltetett megjelenését. Urothelialis carcinoma esetén 2 hónapon belül nagyobb számú halálesetet figyeltek meg a pembrolizumab mellett a kemoterápiával összehasonlítva (lásd 5.1 pont). A korai halálesetekkel összefüggő tényezők a korábbi platina-kezelés mellett gyorsan progrediáló betegség és a májmetasztázis voltak.

Pembrolizumab alkalmazása urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél, akiket nem tartanak ciszplatin tartalmú kemoterápiára alkalmasnak, és akiknél a daganat CPS ≥ 10 mellett expresszál PD-L1-et

A vizsgálat kezdetén fennálló és a betegség prognosztikus jellemzői alapján a KEYNOTE-052 vizsgálati populáció egy olyan betegcsoportot is tartalmazott, akik a karboplatin-alapú kombinációs terápiára alkalmasak voltak, és amely csoportnál a terápiás előny jelenleg is értékelés alatt áll egy összehasonlító vizsgálatban, valamint a mono-kemoterápiára alkalmas betegeknél, akiknél a randomizálást követő adatok nem állnak rendelkezésre. Továbbá, a rossz általános állapotú (pl.: 3-as ECOG performance státuszú), kemoterápiára alkalmatlannak tartott betegeknél nem állnak rendelkezésre biztonságossági és hatásossági adatok. Ezeknek az adatoknak a hiányában a lehetséges előnyök és kockázatok személyre szabott, gondos mérlegelését követően a pembrolizumabot körültekintéssel kell alkalmazni ebben a populációban.

Kemoterápiával kombinált pembrolizumab alkalmazása a NSCLC-s betegek első vonalbeli kezelésére

Általánosságban véve, gyakrabban figyeltek meg mellékhatásokat a pembrolizumab kombinációs kezelés, mint a pembrolizumab monoterápia vagy az önmagában alkalmazott kemoterápia esetén, ami az egyes komponenseknek tulajdonítható (lásd 4.2 és 4.8 pont). A pemetrexed és platina-tartalmú kemoterápiával kombinált pembrolizumab és a pembrolizumab monoterápia biztonságosságáról végzett közvetlen összehasonlítás nem áll rendelkezésre.

A ≥ 75 éves betegektől származó, hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok mennyisége korlátozott. A ≥ 75 éves betegeknél a pembrolizumab kombinációs kezelés körültekintéssel alkalmazandó a lehetséges előny/kockázat alapos, egyéni alapon történő mérlegelését követően (lásd 5.1 pont).

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A következő betegségekben szenvedő betegeket zárták ki a klinikai vizsgálatokból: aktív központi idegrendszeri metasztázisok; ≥ 2 ECOG pontszám (kivéve urothelialis carcinoma esetén); HIV-, hepatitis B- vagy hepatitis C- fertőzés; aktív szisztémás autoimmun-betegség; interstitalis tüdőbetegség; szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő, korábban előforduló pneumonitis; egyéb monoklonális antitesttel szembeni súlyos túlérzékenység a kórtörténetben; immunszuppresszív-kezelésben való részvétel és akiknek kórtörténetében az ipilimumab-kezeléssel összefüggő súlyos, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások fordultak elő, amelyek besorolás szerint 4. vagy 3. fokozatú toxicitásúak voltak és kortikoszteroid kezelést igényeltek (>10 mg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű adag) 12 hétnél hosszabb ideig. Az aktív fertőzésben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból, és a fertőzésük kezelésére volt szükség a pembrolizumab-kezelés megkezdése előtt. Azok a betegek, akiknél az aktív fertőzés a pembrolizumab-kezelés során jelentkezett, megfelelő orvosi kezelésben részesültek. A vizsgálat

megkezdésekor klinikailag jelentős vese- (kreatininszint >1,5x ULN) vagy májműködési zavarban (bilirubin >1,5x ULN, ALT, AST >2,5x ULN májmetasztázisok nélkül) szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból, ezért súlyos vese-, valamint közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél az ASCT-ra a salvage kemoterápia sikertelenségén kívüli okok miatt nem alkalmas betegek esetében a pembrolizumab alkalmazására vonatkozó klinikai adatok mennyisége korlátozott (lásd 5.1 pont).

A megnövekedett potenciális kockázat alapos mérlegelése után ezeknél a betegeknél a pembrolizumab megfelelő orvosi ellátás mellett alkalmazható.

Betegkártya

A KEYTRUDA-t felíró minden orvosnak ismernie kell az orvosoknak szóló tájékoztatót és kezelési irányelveket. A felíró orvosnak meg kell beszélnie a beteggel a KEYTRUDA-kezelés kockázatait. A beteg minden egyes vénnyel együtt megkapja a Betegkártyát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pembrolizumabbal nem végeztek formális farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat. Mivel a pembrolizumab a keringésből katabolizmussal ürül, metabolikus gyógyszer-gyógyszer kölsönhatások nem várhatóak.

A pembrolizumab kezelés megkezdése előtt kerülni kell a szisztémás kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok alkalmazását, mivel ezek befolyásolhatják a pembrolizumab farmakodinámiás aktivitását és hatásosságát. A szisztémás kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszánsok azonban alkalmazhatóak az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelésére a pembrolizumab-kezelés megkezdése után (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pembrolizumab-kezelés ideje alatt és legalább 4 hónapig a pembrolizumab utolsó adagját követően.

Terhesség

A pembrolizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a pembrolizumabbal; azonban murin vemhességi modelleken kimutatták, hogy a PD-L1 jelátvitel gátlása zavarja a magzattal szembeni toleranciát, és a magzatvesztés emelkedését eredményezi (lásd 5.3 pont). Ezek a vizsgálati eredmények azt a potenciális kockázatot jelzik, hogy hatásmechanizmusa alapján a pembrolizumab-kezelés terhesség alatti alkalmazása magzati károsodáshoz vezethet, beleértve a vetélések és a halvaszületések arányának növekedését. Ismeretes, hogy a humán immunglobulin G4 (IgG4) átjut a placentán, és mivel a pembrolizumab egy IgG4, a pembrolizumab átjuthat az anyából a fejlődő magzatba. A pembrolizumab alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a pembrolizumabbal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pembrolizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel ismeretes, hogy az antitestek kiválasztódhatnak az anyatejbe, az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A pembrolizumab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a pembrolizumab-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a pembrolizumab-kezelés előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A pembrolizumab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az 1 hónapos és 6 hónapos ismételt dózistoxicitási vizsgálatok alapján majmokban nem voltak a hím és nőstény szaporító szervekre gyakorolt jelentős hatások (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pembrolizumab kis mértékben hatással lehet a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A pembrolizumab beadását követő fáradtságról számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A pembrolizumab leggyakrabban immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat okoz. Ezek többsége, beleértve a súlyos mellékhatásokat is, rendeződött a megfelelő orvosi kezelés megkezdése vagy a pembrolizumab-kezelés felfüggesztése után (lásd alább „Kiválasztott mellékhatások leírása”).

Klinikai vizsgálatokban a monoterápiában adott pembrolizumab biztonságosságát 4439, előrehaladott melanómában, NSCLC-ban, cHL-ban urothelialis carcinómában vagy HNSCC-ban szenvedő betegnél vizsgálták négyféle adagolás alkalmazása során (2 mg/ttkg 3 hetente, 200 mg 3 hetente vagy 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente). Ebben a betegpopulációban a pembrolizumabbal tapasztalt leggyakoribb mellékhatás a fáradtság (21%), a kiütés (17%), a pruritus (16%), és a hasmenés (11%) volt. A monoterápia esetén jelentett mellékhatások többségének súlyossága 1. vagy 2. fokozatú volt. A legsúlyosabb mellékhatások az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások és a súlyos, infúzióval összefüggő reakciók voltak (lásd 4.4 pont).

A pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumab biztonságosságát két klinikai vizsgálatban értékelték, 488, nem laphámsejtes NSCLC-ban szenvedő beteg részvétele mellett, akik 3 hetente 200 mg, 2 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg pembrolizumab adagot kaptak. Ebben a betegpopulációban a leggyakoribb mellékhatás a hányinger (47%), az anaemia (37%), a fáradtság (38%), a neutropenia (22%), a csökkent étvágy (21%), a hasmenés (20%) és a hányás (19%) volt. A 3-5. fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága a pembrolizumab kombinációs terápia mellett 47%, míg az önmagában alkalmazott kemoterápia mellett 37% volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A monoterápiában vagy kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt, vagy a pembrolizumab forgalomba hozatalát követő alkalmazás során jelentett mellékhatások a 2. táblázatban kerülnek felsorolásra. Az önmagában alkalmazott pembrolizumab vagy kemoterápiák alkalmazása mellett már bizonyítottan előforduló mellékhatások az e gyógyszerekkel történő kombinációs kezelés során is felléphetnek, még akkor is, ha ezeket a mellékhatásokat a kombinációs kezeléssel végzett klinikai vizsgálatokban nem jelentették. Ezek a mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

2. táblázat: Mellékhatások pembrolizumabbal kezelt betegeknél

| | Monoterápiában | Kemoterápiával kombinációban |
|---|-----------------------|-------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | | |
| Gyakori | | pneumonia |
| Nem gyakori | pneumonia | |

| | Monoterápiában | Kemoterápiával kombinációban |
|--|---|---|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | | |
| Nagyon gyakori | | anaemia, neutropenia, thrombocytopenia |
| Gyakori | anaemia | lázjal járó neutropenia, leukopenia, lymphopenia |
| Nem gyakori | neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia, eosinophilia | |
| Ritka | immun thrombocytopeniás purpura, haemolyticus anaemia | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | | |
| Gyakori | infúzióval kapcsolatos reakciók ^a | infúzióval kapcsolatos reakciók ^a |
| Ritka | sarcoidosis | |
| Nem ismert | transzplantált szerv rejectiója | |
| Endokrin betegségek és tünetek | | |
| Gyakori | hypothyreosis ^b , hyperthyreosis | hypothyreosis, hyperthyreosis |
| Nem gyakori | hypophysitis ^c , thyreoiditis ^d , mellékvese-elégtelenség | hypophysitis ^c , thyreoiditis, mellékvese-elégtelenség |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | | |
| Nagyon gyakori | | csökkent étvágy |
| Gyakori | csökkent étvágy | hypokalaemia, hyponatraemia, hypocalcaemia |
| Nem gyakori | 1-es típusú diabetes mellitus ^e , hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia | 1-es típusú diabetes mellitus |
| Pszichiátriai kórképek | | |
| Nem gyakori | álmatlanság | álmatlanság |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | | |
| Nagyon gyakori | | ízérzékelési zavar |
| Gyakori | fejfájás, szédülés, ízérzékelési zavar | szédülés, fejfájás, letargia, perifériás neuropathia |
| Nem gyakori | görcsroham, lethargia, perifériás neuropathia | |
| Ritka | Guillain-Barré szindróma ^f , myastheniás szindróma ^g , meningitisz (aszéptikus), encephalitis | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | | |
| Gyakori | | szemszárazság |
| Nem gyakori | uveitis ^h , szemszárazság | |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | | |
| Nem gyakori | myocarditis, pericarditis, pericardialis folyadékgyülem | pericardialis folyadékgyülem |
| Érbetegségek és tünetek | | |
| Nem gyakori | hypertensio | hypertensio |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | | |
| Gyakori | pneumonitis ⁱ , dyspnoe, köhögés | pneumonitis, dyspnoe, köhögés |

| | Monoterápiában | Kemoterápiával kombinációban |
|--|--|--|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | | |
| Nagyon gyakori | hasmenés | hasmenés, hányinger, hányás, székrekedés |
| Gyakori | colitis ^j , hányinger, hányás, hasi fájdalom ^k , székrekedés, szájszárazság | colitis ^j , hasi fájdalom ^k , szájszárazság |
| Nem gyakori | pancreatitis ^l | pancreatitis ^l |
| Ritka | vékonybél perforatio | |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | | |
| Gyakori | | hepatitis ^m |
| Nem gyakori | hepatitis ^m | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | | |
| Nagyon gyakori | kiütés ⁿ , pruritus ^o | kiütés ⁿ , pruritus ^o |
| Gyakori | súlyos bőrreakciók ^p , vitiligo ^q , száraz bőr, erythema | súlyos bőrreakciók ^p , alopecia, dermatitis acneiformis, száraz bőr, erythema |
| Nem gyakori | lichenoid keratosis ^r , psoriasis, alopecia, dermatitis, dermatitis acneiformis, ekcéma, a haj színének megváltozása, papula | dermatitis, ekcéma, a haj színének megváltozása, lichenoid keratosis ^r , vitiligo ^q |
| Ritka | toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson szindróma, erythema nodosum | |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | | |
| Gyakori | arthralgia, myositis ^s , musculoskeletalis fájdalom ^t , arthritis ^u , végtagfájdalom | arthralgia, myositis ^s , arthritis ^u , musculoskeletalis fájdalom ^t , végtagfájdalom |
| Nem gyakori | tenosynovitis ^v | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | | |
| Gyakori | | nephritis ^w , akut vesekárosodás |
| Nem gyakori | nephritis ^w | |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | | |
| Nagyon gyakori | fáradtság | fáradtság, asthenia, oedema ^x |
| Gyakori | asthenia, oedema ^x , láz, influenzaszerű betegség, hidegrázás | láz |
| Nem gyakori | | hidegrázás, influenzaszerű betegség |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | | |
| Nagyon gyakori | | emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint |
| Gyakori | emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben, kreatininszint emelkedés a vérben | emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, kreatininszint emelkedés a vérben, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben |
| Nem gyakori | emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett amilázszint, hypercalcaemia | emelkedett amilázszint, hypercalcaemia |

Az alábbi kifejezések a vonatkozó események olyan csoportját képviselik, amelyek nem egy egyedi eseményt, hanem egy egészségi állapotot jellemeznek.

- infúzióval összefüggő reakciók (gyógyszer-túlérzékenység, anaphylaxiás reakció, anaphylactoid reakció, túlérzékenység és citokin felszabadulási szindróma)
- hypothyreosis (myxoedema)
- hypophysitis (hypopituitarismus)

- d. thyreoiditis (autoimmun thyreoiditis és pajzsmirigy betegség)
- e. 1-es típusú diabetes mellitus (diabeteses ketoacidosis)
- f. Guillain-Barré szindróma (axonális neuropathia és demyelinizációs polyneuropathia)
- g. myastheniás szindróma (myasthenia gravis)
- h. uveitis (iritis és iridocyclitis)
- i. pneumonitis (interstitialis tüdőbetegség)
- j. colitis (mikroszkópos colitis és enterocolitis)
- k. hasi fájdalom (hasi diszkomfort érzés, felhasi fájdalom és alhasi fájdalom)
- l. pancreatitis (autoimmun pancreatitis és akut pancreatitis)
- m. hepatitis (autoimmun hepatitis és gyógyszer által kiváltott májkárosodás)
- n. kiütés (erythemás kiütés, follicularis kiütés, generalizált kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, vesicularis kiütés, és genitális kiütés)
- o. pruritus (urticaria, papulosus urticaria, generalizált pruritus és genitális pruritus)
- p. súlyos bőreakciók (dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, erythema multiforme, exfoliatív kiütés, bőrnecrosis, toxicus bőrkiütés és a következők ≥ 3 . fokozata: acut febrilis neutropeniás dermatosis, véraláfutás, decubitus fekély, psoriasisform dermatitis, gyógyszerkiütés, sárgaság, pemphigoid, pruritus, generalizált pruritus, kiütés, generalizált kiütés, maculo-papulosus kiütés és pustulosus kiütés és bőrlaesus)
- q. vitiligo (a bőr depigmentálódása, a bőr hypopigmentációja és a szemhéj hypopigmentációja)
- r. lichenoid keratosis (lichen planus és lichen sclerosus)
- s. myositis (myalgia, myopathia, polymyalgia rheumatica és rhabdomyolysis)
- t. musculoskeletalis fájdalom (musculoskeletalis diszkomfort érzés, hátfájás, musculoskeletalis merevség, musculoskeletalis mellkasi fájdalom és torticollis)
- u. arthritis (ízületi duzzanat, polyarthritis és ízületi folyadékgyülem)
- v. tenosynovitis (tendonitis, synovitis és infájdalom)
- w. nephritis (autoimmun nephritis, tubulointerstitialis nephritis és veseelégtelenség, akut veseelégtelenség vagy akut vesekárosodás igazolt nephritisszel, nephrosis szindróma)
- x. oedema (perifériás oedema, generalizált oedema, folyadék túlterhelés, folyadék visszatartás, szemhéj oedema és ajak oedema, arc oedema, localis oedema és periorbitalis oedema)

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokra vonatkozó adatok olyan betegek adatain alapulnak, akik klinikai vizsgálatokban négyféle dózisban (2 mg/ttkg 3 hetente 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente vagy 200 mg 3 hetente) kaptak pembrolizumabot (lásd 5.1 pont). A mellékhatások kezelésére vonatkozó irányelveket a 4.4 pont tartalmazza.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások (lásd 4.4 pont)

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 162-nél (3,6%) fordult elő pneumonitis, beleértve a 66 betegnél (1,5%) jelentkező 2. fokozatú, a 44 betegnél (1,0%) jelentkező 3. fokozatú, a 9 betegnél (0,2%) jelentkező 4. fokozatú és 6 betegnél (0,1%) jelentkező 5. fokozatú eseteket. A pneumonitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,4 hónap volt (2 nap - 21,3 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 2,0 hónap volt (1 nap - 17,2+ hónap tartományban). A pneumonitis gyakrabban fordult elő a korábban mellkasi irradiációt kapó betegeknél (7,5%), mint azoknál a betegeknél, akik korábban nem kaptak mellkasi irradiációt (3,4%). A pneumonitis 66 betegnél (1,5%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 92 betegnél a pneumonitis rendeződött, 2-nél következményekkel.

Immunrendszerrel összefüggő colitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 74-nél (1,7%) fordult elő colitis, beleértve a 18 betegnél (0,4%) jelentkező 2. fokozatú, a 44 betegnél (1,0%) jelentkező 3. fokozatú, és a 3 betegnél (<0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A colitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,6 hónap volt (7 nap - 16,2 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,2 hónap volt (1 nap - 8,7+ hónap tartományban). A colitis 19 betegnél (0,4%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 64 betegnél a colitis rendeződött.

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 29-nél (0,7%) fordult elő hepatitis, beleértve az 5 betegnél (0,1%) jelentkező 2. fokozatú, a 19 betegnél (0,4%) jelentkező 3. fokozatú és a 3 betegnél (<0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A hepatitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,0 hónap volt (8 nap - 21,4 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,7 hónap volt

(8 nap - 20,9+ hónap tartományban). A hepatitis 9 betegnél (0,2%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 23 betegnél a hepatitis rendeződött.

Immunrendszerrel összefüggő nephritis

A pembrolizumab monoterápiát kapó betegek közül 15-nél (0,3%) fordult elő nephritis, beleértve a 3 betegnél (0,1%) jelentkező 2. fokozatú, a 10 betegnél (0,2%) jelentkező 3. fokozatú és az 1 betegnél (<0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A nephritis megjelenéséig eltelt medián időtartam 4,9 hónap volt (12 nap - 12,8 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,8 hónap volt (10 nap - 10,5+ hónap tartományban). A nephritis 7 betegnél (0,2%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. A nephritis 9 betegnél rendeződött. A pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumabbal kezelt nem laphámsejtes NSCLC-s betegeknél (n = 488) a nephritis (összes fokozatának) előfordulási gyakorisága 1,4% volt, melyből 0,8% volt 3. fokozatú, és 0,4% volt 4. fokozatú.

Immunrendszerrel összefüggő endokrin betegségek

A pembrolizumabot kapó betegek közül 21-nél (0,5%) fordult elő hypophysitis, beleértve a 6 betegnél (0,1%) jelentkező 2. fokozatú, a 12 betegnél (0,3%) jelentkező 3. fokozatú és az 1 betegnél (<0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A hypophysitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,7 hónap volt (1 nap - 17,7 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 3,3 hónap volt (4 nap - 12,7+ hónap tartományban). A hypophysitis 6 betegnél (0,1%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 10 betegnél a hypophysitis rendeződött, 2-nél következményekkel.

A pembrolizumabot kapó betegek közül 145-nél (3,3%) fordult elő hyperthyreosis, beleértve a 36 betegnél (0,8%) jelentkező 2. fokozatú és a 4 betegnél (0,1%) jelentkező 3. fokozatú eseteket. A hyperthyreosis megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (1 nap - 21,9 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 2,0 hónap volt (10 nap - 15,5+ hónap tartományban). A hyperthyreosis 2 betegnél (<0,1%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 110 betegnél (76%) a hyperthyreosis rendeződött, 1-nél következményekkel.

A pembrolizumabot kapó betegek közül 437-nél (9,8%) fordult elő hypothyreosis, beleértve a 313 betegnél (7,1%) jelentkező 2. fokozatú vagy a 7 betegnél (0,2%) jelentkező 3. fokozatú eseteket is. A hypothyreosis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,5 hónap volt (1 nap - 18,9 hónap tartományban). A fennállás időtartama nem érte el a medián értéket (2 nap - 29,9+ hónap tartományban). A hypothyreosis miatt egy betegnél (<0,1%) állították le a pembrolizumab-kezelést. 93 betegnél (21%) a hypothyreosis rendeződött, 6-nál következményekkel. A cHL-ban szenvedő betegeknél (n = 241) a hypothyreosis előfordulási aránya 14,1% volt (minden fokozat), ebből 0,4% 3. fokozatú. A HNSCC-ban szenvedő betegeknél (n = 609) a hypothyreosis előfordulási aránya 15,1% volt (minden fokozat), ebből 0,5% volt 3. fokozatú.

Immunrendszerrel összefüggő cutan mellékhatások

76 (1,7%), pembrolizumabot kapó betegnél immunrendszerrel összefüggő súlyos bőrreakciók fordultak elő, ide értve a 2. fokozatú eseteket 5 (0,1%) betegnél, a 3. fokozatú eseteket 60 (1,4%) betegnél és az 5. fokozatú esetet 1 betegnél (<0,1%). A súlyos bőrreakciók fellépéséig eltelt idő medián értéke 2,5 hónap volt (1 naptól 21,5 hónapig terjedően). A fennállás időtartamának medián értéke 3,0 hónap volt (3 naptól több mint 17,8 hónapig terjedően). Súlyos bőrreakciók miatt 8 (0,2%) betegnél kellett a pembrolizumab adását végleg leállítani. A súlyos bőrreakciók 46 betegnél rendeződtek.

Ritkán SJS és TEN eseteket figyeltek meg, néhány közülük halálos kimenetelű volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Allogén HSCT szövődményei klasszikus Hodgkin-lymphomában

23, korábban pembrolizumab-kezelést kapó, majd allogén HSCT-kezelésben részesülő, cHL-ban szenvedő beteg közül 6 betegnél (26%) lépett fel GVHD, melyek közül egy halálos kimenetelű volt, 2 betegnél (9%) pedig a csökkentett intenzitású kondicionálást követően súlyos venoocclusiv

májbetegség lépett fel, melyek közül egy halálos kimenetelű volt. A 23 beteget az allogén HSCT kezdetétől számítva 5,1 hónapig követték (medián érték) (tartomány: 0-26,2 hónap).

Immunogenitás

A 2 mg/ttkg adagot háromhetente, a 200 mg-ot háromhetente vagy a 10 mg/ttkg adagot két- vagy háromhetente kapó, pembrolizumab monoterápiával kezelt beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a 2034, értékelhető betegből 36-nál (1,8%) mutattak ki a kezelés során kialakult, pembrolizumab elleni antitesteket, melyek közül 9 betegnek (0,4%) voltak pembrolizumab-ellenes neutralizáló antitestjei. Megváltozott farmakokinetikai vagy biztonságossági profilra nem volt bizonyíték a pembrolizumabot kötő vagy neutralizáló antitest termeléssel összefüggésben.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincsenek a pembrolizumab túlادagolására vonatkozó adatok.

Túlادagolás esetén a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek. ATC kód: L01XC18

Hatásmechanizmus

A KEYTRUDA egy olyan humanizált monoklonális antitest, amely a programozott sejthalál-1 (PD-1) receptorhoz kötődik, és megakadályozza annak interakcióját a PD-L1 és PD-L2 ligandokkal. A PD-1 receptor a T- sejt aktivitás negatív regulátora, amely szerepet játszik a T-sejtes immunválasz szabályozásában. A KEYTRUDA azáltal segíti elő a T-sejtes választ, beleértve a tumor elleni választ, hogy gátolja a PD-1 kötődését a PD-L1- és PD-L2 ligandokhoz, amelyek az antigén prezentáló sejteken expresszálódnak, illetve expresszálódhatnak tumorok és egyéb, a tumor mikro környezetben levő sejteken is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Adagolás melanómában és NSCLC-ban szenvedő betegeknél

A 3 hetente adott 2 mg/ttkg, a 3 hetente adott 10 mg/ttkg és a 2 hetente adott 10 mg/ttkg pembrolizumab dózisok hatásait értékelték melanoma vagy korábban már kezelt NSCLC indikációkban végzett klinikai vizsgálatokban. A pembrolizumab hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó dózis/expozíciós összefüggések alapján nincs klinikailag jelentős különbség a melanómában vagy NSCLC-ban szenvedő betegeknél 3 hetente adott 200 mg vagy 2 mg/ttkg adagok között. A javasolt pembrolizumab adag 3 hetente 200 mg.

Melanoma

KEYNOTE-006: Ipilimumab-kezelésben még nem részesült, melanómában szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollós vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-006 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, kontrollós, olyan, előrehaladott melanómában szenvedő betegek kezelésével végzett fázis III vizsgálat volt, akik korábban nem kaptak ipilimumab-kezelést. A betegeket (1:1:1 arányban) 2 (n = 279) vagy 3 hetente (n = 277) adott 10 mg/ttkg pembrolizumabra, illetve

3 hetente adott 3 mg/tkg ipilimumabra (n = 278) randomizálták. A BRAF V600E mutáns melanómában szenvedő betegeknek nem volt követelmény a korábban kapott BRAF-gátló terápia.

A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának igazolódásáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknak a klinikailag stabil betegeknek, akiknél a betegség korábban progrediált. A tumorstátuszt a 12. héten, majd 6 hetente értékelték a 48. hétig, azután pedig 12 hetente.

A vizsgálatban résztvevő 834 beteg 60%-a volt férfi, 44%-a 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 62 év volt [18-89 éves tartomány]) és 98%-uk fehér bőrű volt. A betegek 65%-a volt M1c stádiumban, 9% kórelőzményében szerepelt agyi áttét, 66% korábban nem kapott, 34% korábban kapott egy kezelést. Harmincegy százalékuk volt 1-es ECOG performance státusza, 69%-nál az ECOG performance státusz 0 volt, és 32%-nak volt emelkedett LDH-szintje. 302 betegnél (36%) számoltak be BRAF mutációról. BRAF mutáns tumorban szenvedő betegek közül 139-et (46%) kezelték korábban BRAF inhibitorral.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói a progressziómentes túlélés ([PFS, progression free survival], melyet az integrált radiológiai és onkológiai elemzés [IRO, Integrated Radiology and Oncology Assessment] értékelt a szolid tumorokban hatást mérő kritériumok [RECIST, Response Evaluation criteria in Solid Tumors] 1.1 változata) alapján valamint a teljes túlélés (OS, overall survival) voltak. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az összesített válaszarány (ORR, overall response rate) és a válasz időtartama voltak. A 3. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze ipilimumab kezelésben még nem részesült betegeknek a legalább 21 hónapos követés után elvégzett végső analízisben. A végső analízis alapján a teljes túlélésre (OS) és progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó Kaplan-Meier görbék az 1. és a 2. ábra mutatja.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-006 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 277 | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 hetente n = 279 | Ipilimumab 3 mg/ttkg 3 hetente n = 278 |
|---|--|--|--|
| Teljes túlélés (OS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 119 (43%) | 122 (44%) | 142 (51%) |
| Relatív hazárd* (95%-os CI) | 0,68 (0,53, 0,86) | 0,68 (0,53, 0,87) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 | < 0,001 | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95% -osCI) | Nem került elérésre (24, NA) | Nem került elérésre (22, NA) | 16 (14, 22) |
| Progressziómentes túlélés (PFS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 183 (66%) | 181 (65%) | 202 (73%) |
| Relatív hazárd* (95%-os CI) | 0,61 (0,50, 0,75) | 0,61 (0,50, 0,75) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 | < 0,001 | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 4,1 (2,9, 7,2) | 5,6 (3,4, 8,2) | 2,8 (2,8, 2,9) |
| Legjobb összesített válaszarány | | | |
| Összesített válaszarány (ORR) % (95%-os CI) | 36% (30, 42) | 37% (31, 43) | 13% (10, 18) |
| Teljes válasz % | 13% | 12% | 5% |
| Részleges válasz % | 23% | 25% | 8% |
| Válasz időtartama[‡] | | | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | Nem került elérésre (2,0, 22,8+) | Nem került elérésre (1,8, 22,8+) | Nem került elérésre (1,1+, 23,8+) |
| % folyamatban van a 18. hónapnál | 68% [§] | 71% [§] | 70% [§] |

* Relatív hazárd (a pembrolizumab az ipilimumabbal összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

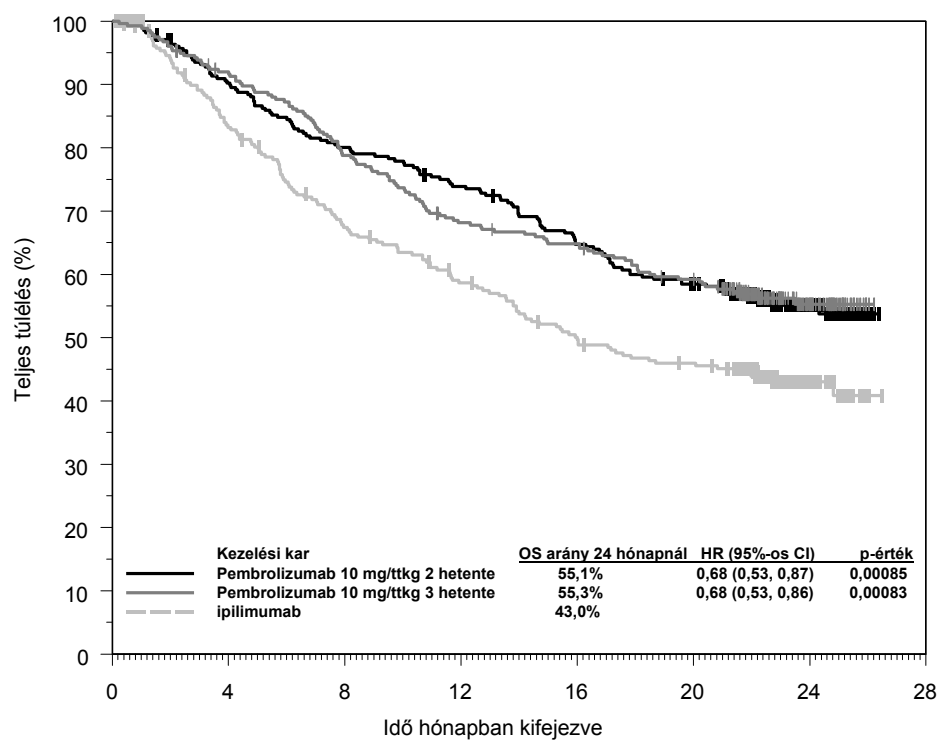
† A stratifikált lograng-próba alapján

‡ A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

§ A Kaplan-Meier becslések alapján

NA = nem áll rendelkezésre

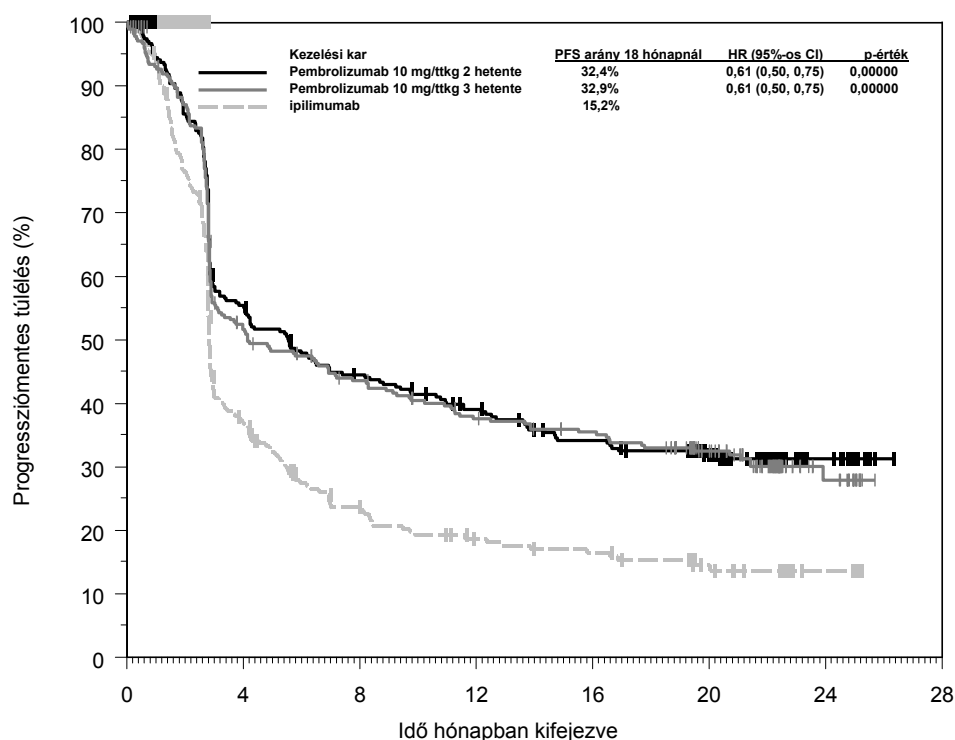
1. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-006 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

| | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 |
|--------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Pembrolizumab 10 mg/100kg 2 hetente: | 279 | 249 | 221 | 202 | 176 | 156 | 44 | 0 |
| Pembrolizumab 10 mg/100kg 3 hetente: | 277 | 251 | 215 | 184 | 174 | 156 | 43 | 0 |
| ipilimumab: | 278 | 213 | 170 | 145 | 122 | 110 | 28 | 0 |

2. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-006 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



| Kockázati csoportba tartozók száma | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 hetente: | 279 | 148 | 116 | 98 | 82 | 52 | 16 | 0 |
| Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente: | 277 | 136 | 111 | 91 | 84 | 60 | 13 | 0 |
| ipilimumab: | 278 | 88 | 48 | 34 | 29 | 16 | 5 | 0 |

KEYNOTE-002: A korábban ipilimumab-kezelésben részesült, melanómában szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-002 multicentrikus, kontrollos, az előrehaladott melanoma kezelésére irányuló vizsgálatban értékelték olyan betegeknél, akik korábban ipilimumab-kezelésben részesültek, és BRAF V600 mutáció pozitivitás esetén BRAF- vagy MEK-gátló kezelést is kaptak. A betegeket (1:1:1 arányban) randomizálták 2 mg/ttkg (n = 180) vagy 10 mg/ttkg (n = 181) 3 hetente adott pembrolizumabra, illetve kemoterápiára (n = 179), ideértve a dakarbazint, a temozolomidot, a karboplatint, a paklitaxelt vagy a karboplatinval kombinált paklitaxelt). Kizárták a vizsgálatból az autoimmun betegségben szenvedő, illetve az immunszuppresszánszt kapó betegeket. További kizárási kritérium volt a korábbi ipilimumab-kezelésből eredő súlyos vagy életveszélyes, 4. fokozatú toxicitásként vagy 3. fokozatú toxicitásként definiált, több mint 12 hétig tartó kortikoszteroid-kezelést igénylő (>10 mg/nap-os prednizon adag vagy ennek megfelelő adag) immunrendszerrel összefüggő mellékhatások; a vizsgálatkor fennálló, korábbi ipilimumab-kezelésből eredő 2. vagy annál súlyosabb fokozatú mellékhatások; az egyéb monoklonális antitestekkel szembeni korábbi súlyos túlérzékenység; a kórelőzményben szereplő pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség; a HIV-, hepatitis B vagy hepatitis C-fertőzés és az ECOG performance státusz \geq 2.

A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának első bizonyítékáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknak a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség korábban progrediált. A tumorstátuszt a 12. héten, majd 6 hetente értékelték a 48. hétig, azt követően pedig 12 hetente. Azok a kemoterápiás kezelésben résztvevő betegek, akiknél független értékeléssel a betegség progresszióját állapították meg a betegség első, tervezett értékelése után, átkerülhettek egy másik karra, és kettős-vak elrendezésben 2 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg pembrolizumabot kaphattak 3 hetente.

A vizsgálatban résztvevő 540 beteg 61%-a férfi, 43%-a 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 62 év [15-89 éves tartomány]) és 98%-a fehér bőrű volt. A betegek nyolcvankét százaléka volt M1c

stádiumban, előrehaladott melanoma kezelésére a betegek 73%-a kapott legalább kettő, 32%-a pedig három vagy több korábbi szisztémás kezelést. Negyvenöt százaléknál volt az 1-es ECOG performance státusz, 40%-nál fordult elő emelkedett LDH-szint, és 23%-nak volt BRAF mutáns tumora.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói a PFS (progression free survival), melyet az IRO (Integrated Radiology and Oncology Assessment) értékelt a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 változata alapján és az OS (overall survival) voltak. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az ORR (overall response rate) és a válasz időtartama voltak. A 4. táblázat a végső analízisben szereplő legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a korábban ipilimumab-kezelésben részesült betegek esetében, a progressziómentes túlélés (PFS) pedig Kaplan-Meier görbe szemlélteti a 3. ábrán. A progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében mindkét pembrolizumab-kar jobbnak bizonyult a kemoterápiánál és a pembrolizumab adagok között nem volt különbség. A végső teljes túlélés (OS) elemzése során nem volt olyan statisztikailag jelentős különbség a pembrolizumab és a kemoterápia között, ahol ne vették volna figyelembe a kezelés váltásának (crossover) potenciálisan zavaró hatásait. A kemoterápiás karra randomizált betegek 55%-a lépett át másik karra, és kapott a továbbiakban pembrolizumabot.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-002 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente n = 180 | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 181 | Kemoterápia n = 179 |
|---|---|--|------------------------|
| Progressziómentes túlélés (PFS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 150 (83%) | 144 (80%) | 172 (96%) |
| Relatív házárd* (95%-os CI) | 0,58 (0,46, 0,73) | 0,47 (0,37, 0,60) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 | < 0,001 | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 2,9 (2,8, 3,8) | 3,0 (2,8, 5,2) | 2,8 (2,6, 2,8) |
| Teljes túlélés (OS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 123 (68%) | 117 (65%) | 128 (72%) |
| Relatív házárd* (95%-os CI) | 0,86 (0,67, 1,10) | 0,74 (0,57, 0,96) | --- |
| p-érték [†] | 0,1173 | 0,0106 [‡] | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 13,4 (11,0, 16,4) | 14,7 (11,3, 19,5) | 11,0 (8,9, 13,8) |
| Legjobb összesített válaszarány | | | |
| Összesített válaszarány (ORR) % (95%-os CI) | 22% (16, 29) | 28% (21, 35) | 5% (2, 9) |
| Teljes válasz % | 3% | 7% | 0% |
| Részleges válasz % | 19% | 20% | 5% |

| Végpont | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente n = 180 | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 181 | Kemoterápia n = 179 |
|---|---|--|------------------------|
| Válasz időtartama [§] | | | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | 22,8 (1,4+, 25,3+) | Nem került elézésre (1,1+, 28,3+) | 6,8 (2,8, 11,3) |
| % folyamatban van a 12 hónapnál | 73% [¶] | 79% [¶] | 0% [¶] |

* Relatív hazard (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

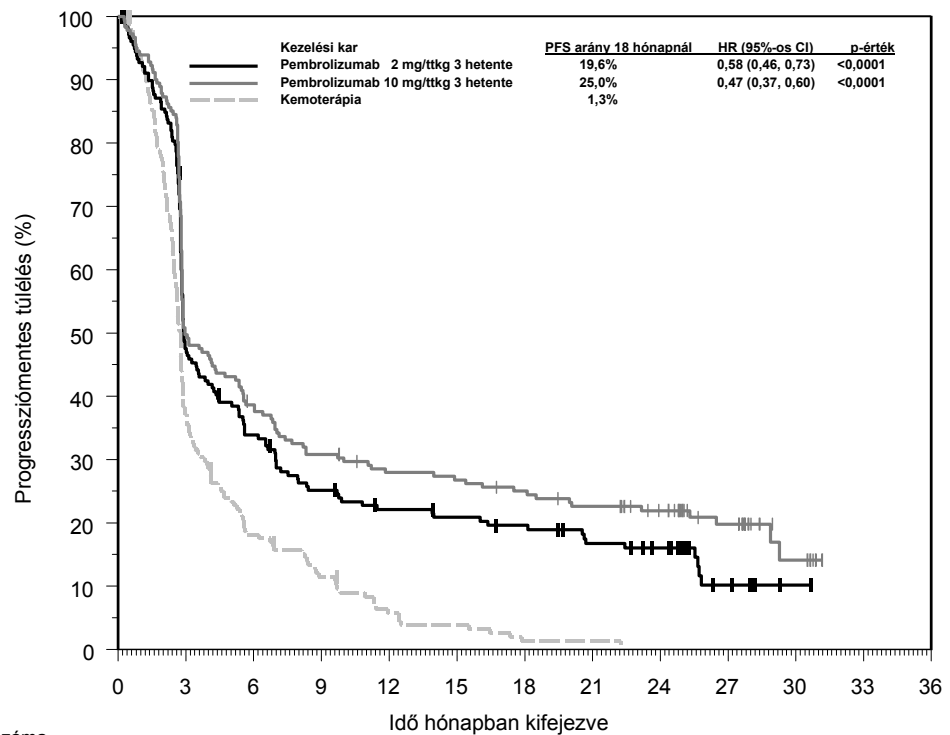
† A stratifikált lograng-próba alapján

‡ Statisztikailag nem szignifikáns a multiplicitásra igazítást követően

§ A végső analízisben a legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

¶ A Kaplan-Meier becslések alapján

3. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-002 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----|----|----|----|----|---|---|
| Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente: | 180 | 59 | 36 | 29 | 19 | 1 | 0 |
| Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente: | 181 | 69 | 48 | 42 | 30 | 5 | 0 |
| Kemoterápia: | 179 | 31 | 9 | 2 | 1 | 0 | 0 |

KEYNOTE-001: A korábban ipilimumabbal kezelt és az ipilimumab-kezelésben még nem részesült, melanómában szenvedő betegek bevonásával végzett nyílt vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát az előrehaladott melanómában szenvedő betegek esetében a KEYNOTE-001-es vizsgálatban értékelték, amely egy nem kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat. A hatásosságát 276 betegnél vizsgálták két, meghatározott kohorszból, amelyből az egyikben a korábban ipilimumab-kezelésben részesült (és BRAF V600 mutáció pozitivitás esetén BRAF- vagy MEK-gátlóval is kezelt), a másikban pedig ipilimumab-kezelésben még nem részesült betegek voltak. A betegeket véletlenszerűen választották a 2 mg/ttkg pembrolizumabot 3 hetente vagy a 10 mg/ttkg-ot 3 hetente kapó csoportba. A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának igazolódásáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a

betegség korábban progrediált. A kizárás kritériumai hasonlóak voltak a KEYNOTE-002-nél alkalmazottakéhoz.

A 2 mg/ttkg pembrolizumabot kapó 89 beteg közül, akiket korábban ipilimumabbal kezeltek, 53% volt férfi, 33% volt 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 59 év volt [18-88 éves tartomány]). Kettő kivételével valamennyi beteg fehér bőrű volt. Nyolcvannégy százalék volt M1c stádiumban és a betegek 8%-ának a kórtörténetében szerepelt agyi áttét. A betegek 70%-a kapott előrehaladott melanoma kezelésére legalább kettő, és 35%-a pedig három vagy több korábbi szisztémás kezelést. A vizsgálati populáció 13%-ánál jelentettek BRAF mutációkat. Valamennyi BRAF mutáns daganatban szenvedő beteg részesült korábban BRAF-gátló kezelésben.

A 2 mg/ttkg pembrolizumabot kapó 51 beteg közül, akik korábban nem részesültek ipilimumab-kezelésben, 63% volt férfi, 35% volt 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 60 év volt [35-80 éves tartomány]). Egy kivételével valamennyi beteg fehér bőrű volt. Hatvanhárom százalékuk volt M1c stádiumban és a betegek 2%-ának a kórtörténetében szerepelt agyi áttét. Negyvenöt százalék nem kapott korábbi kezelést előrehaladott melanoma ellen. Húsz betegnél (39%) jelentettek BRAF mutációt. A BRAF mutáns daganatokban szenvedő betegek közül 10 (50%) részesült korábban BRAF-gátló kezelésben.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az összesített válaszarány (ORR) volt, amelyet független vizsgálat határozott meg a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok (RECIST) 1.1 változata alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói a betegség kontroll-arány (DCR, disease control rate, beleértve a teljes választ, a részleges választ és a stabil betegséget), a válasz időtartama, a progresszió-mentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak. A tumorválaszt 12 hetes időközönként vizsgálták. Az 5. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze az ipilimumabbal korábban már kezelt vagy korábban nem kezelt, pembrolizumabot kapó betegeknél, egy 2 mg/ttkg-os adag esetében, minden betegnél legalább 30 hónapos követési idő alapján.

5. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-001 vizsgálatban

| Végpont | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél n = 89 | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal nem kezelt betegeknél n = 51 |
|--|---|---|
| Legjobb összesített válaszarány* az IRO alapján[†] | | |
| Összesített válaszarány (ORR) %, (95%-os CI) | 26% (17; 36) | 35% (22; 50) |
| Teljes válasz | 7% | 12% |
| Részleges válasz | 19% | 24% |
| Betegség kontroll-arány (%) [‡] | 48% | 49% |
| Válasz időtartama[§] | | |
| Medián érték hónapban kifejezve (tartomány) | 30,5 (2,8+, 30,6+) | 27,4 (1,6+, 31,8+) |
| % folyamatban van a 24. hónapnál | 75% | 71% |
| Progresszió-mentes túlélés (PFS) | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 4,9 (2,8; 8,3) | 4,7 (2,8; 13,8) |
| Progressziómentes túlélés aránya a 12. hónapnál | 34% | 38% |

| Végpont | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél n = 89 | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal nem kezelt betegeknél n = 51 |
|--|---|---|
| Teljes túlélés (OS) | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 18,9 (11, nem áll rendelkezésre) | 28,0 (14, nem áll rendelkezésre) |
| Teljes túlélési (OS) arány a 24. hónapnál | 44% | 56% |

- * Beleértve azokat a betegeket, akiknek a vizsgálat megkezdésekor független radiológiai vizsgálat által megállapított mérhető betegsége nem volt
- † IRO = Integrált radiológiai és onkológiai értékelés a RECIST 1.1 felhasználásával
- ‡ A stabil betegséget vagy ennél jobb terápiás választ adó legjobb reakció alapján
- § Olyan betegeket alapul véve, akiknél a választ független értékelés erősítette meg, a válasz első feljegyzett dátumától kezdődően; n = 23 a korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél; n = 18 a korábban ipilimumab kezelésben nem részesült betegeknél
- ¶ A Kaplan-Meier becslések alapján

Az eredmények a 10 mg/ttkg pembrolizumabot 3 hetente kapó, korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél (n = 84) illetve az ipilimumabbal korábban nem kezeltéknél (n = 52) hasonlóak voltak azokhoz a betegekéhez, akik 2 mg/ttkg pembrolizumabot kaptak 3 hetente.

Alpopulációs elemzések

BRAF mutáció-státusz melanomában

A végső analízis részeként elvégezték a KEYNOTE-002 alcsoport elemzését a BRAF vad típust (n = 414; 77%) vagy a korábban BRAF-kezelésben részesülő, BRAF mutációt (n = 126; 23%) hordozó betegeknél, ahogyan a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: A BRAF mutációs státuszra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-002 vizsgálatban

| Végpont | BRAF vad típus | | BRAF mutáció korábbi BRAF kezelés mellett | |
|---------------------------------------|---|--------------------------|--|-------------------------|
| | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente (n = 136) | Kemoterápia (n = 137) | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente (n = 44) | Kemoterápia (n = 42) |
| PFS relatív hazárd* (95%-os CI) | 0,50 (0,39, 0,66) | --- | 0,79 (0,50, 1,25) | --- |
| OS relatív hazárd* (95%-os CI) | 0,78 (0,58, 1,04) | --- | 1,07 (0,64, 1,78) | --- |
| ORR % | 26% | 6% | 9% | 0% |

* Relatív hazárd (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A végső analízis részeként elvégezték a KEYNOTE-006 vizsgálat alcsoport elemzését a BRAF vad típust (n = 525; 63%), a korábbi BRAF-kezelés nélküli BRAF mutációt (n = 163; 20%) és korábban BRAF-kezelésben részesülő BRAF mutációt hordozó betegeknél (n = 139; 17%), ahogyan a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat: A BRAF mutációs státuszra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-006 vizsgálatban

| Végpont | BRAF vad típus | | BRAF mutáció korábbi BRAF kezelés nélkül | | BRAF mutáció korábbi BRAF kezelés mellett | |
|---------------------------------|--|----------------------|--|---------------------|--|---------------------|
| | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve) | Ipilimumab (n = 170) | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve) | Ipilimumab (n = 55) | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve) | Ipilimumab (n = 52) |
| PFS relatív hazard* (95%-os CI) | 0,61 (0,49, 0,76) | --- | 0,52 (0,35, 0,78) | --- | 0,76 (0,51, 1,14) | --- |
| OS relatív hazard* (95%-os 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% |

* Relatív hazard (a pembrolizumab az ipilimumabbal összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

PD-L1 státusz melanomában

A végső analízis részeként elvégezték a KEYNOTE-002 alcsoport elemzését PD-L1 pozitív betegeknél (PD-L1-expresszió a tumorsejtek és a tumorasszociált immunsejtek $\geq 1\%$ -ában) a PD-L1 negatívokhoz képest. A PD-L1-expressziót retrospektíven vizsgálták a 22C3 PD-L1-elleni antitesttel végzett immunhisztokémiai vizsgálattal. A PD-L1-expresszió szempontjából értékelhető betegek (79%) közül 69% (n = 294) volt PD-L1 pozitív, és 31% (n = 134) volt PD-L1 negatív. A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredményeket a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-002 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente | Kemoterápia | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente | Kemoterápia |
|---------------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| | PD-L1 pozitív | | PD-L1 negatív | |
| PFS relatív hazard* (95%-os CI) | 0,55 (0,40, 0,76) | --- | 0,81 (0,50, 1,31) | --- |
| OS relatív hazard* (95%-os CI) | 0,90 (0,63, 1,28) | --- | 1,18 (0,70, 1,99) | --- |
| ORR % | 25% | 4% | 10% | 8% |

* Relatív hazard (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A végső analízis részeként elvégezték a KEYNOTE-006 alcsoport elemzését a PD-L1 pozitív betegeknél (n = 671; 80%) a PD-L1 negatívokkal összehasonlítva (n = 150; 18%). A PD-L1-expresszió szempontjából értékelhető betegek (98%) közül 82% volt PD-L1 pozitív, és 18% volt PD-L1 negatív. A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredményeket a 9. táblázat foglalja össze.

9. táblázat: A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-006 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve) | Ipilimumab | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve) | Ipilimumab |
|------------------------------------|--|------------|--|------------|
| | PD-L1 pozitív | | PD-L1 negatív | |
| PFS relatív házárd* (95%-os CI) | 0,53 (0,44, 0,65) | --- | 0,87 (0,58, 1,30) | --- |
| OS relatív házárd* (95%-os CI) | 0,63 (0,50, 0,80) | --- | 0,76 (0,48, 1,19) | --- |
| ORR % | 40% | 14% | 24% | 13% |

* Relatív házárd (a pembrolizumab az ipilimumabbal összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

Ocularis melanoma

A 20, KEYNOTE-001-es vizsgálatban résztvevő, ocularis melanomában szenvedő betegnél nem jelentettek objektív választ; 6 betegnél jelentettek stabil betegséget.

NSCLC

KEYNOTE-024: A kezelésben korábban még nem részesült, NSCLC-ban szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-024 multicentrikus, kontrollos, korábban még nem kezelt, metasztázáló NSCLC kezelésére irányuló vizsgálatban értékelték. A betegeknek PD-L1-expressziójuk volt, $\geq 50\%$ -os PD-L1-et expresszáló tumorsejt arány (TPS) mellett, a PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kittel meghatározva. A betegeket (1:1 arányban) randomizálták 3 hetente 200 mg pembrolizumab adagot kapó csoportba (n = 154) vagy a vizsgáló által meghatározott, platina tartalmú kemoterápiát kapó csoportba (n = 151; ide értve a pemetrexed+karboplatin, pemetrexed+ciszplatin, gemcitabin+ciszplatin, gemcitabin+karboplatin vagy paklitaxel+karboplatin tartalmúakat is. A nem laphámsejtes NSCLC-ban szenvedő betegek fenntartó pemetrexed-kezelést kaphattak). A betegeket elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség progressziójáig kezelték pembrolizumabbal. A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból hasznos volt számára a kezelés. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhettek kezelésben. A vizsgálatból kizárták az EGFR vagy ALK genomikus tumor aberrációval rendelkező betegeket; a kezelést megelőző 2 év alatt szisztémás terápiát igénylő, autoimmun megbetegedésben szenvedőket; az immunszuppressziót igénylő betegségben szenvedőket; vagy azokat, akik a megelőző 26 hétben több mint 30 Gy mellkasi irradiációt kaptak. A tumorstátuszt 9 hetente értékelték. Azok a kemoterápiát kapó betegek, akiknél a betegség progressziója – a független bírálók által – igazolást nyert, átállhattak pembrolizumab-kezelésre.

A KEYNOTE-024 vizsgálat 305 betegének kiindulási jellemzői közé tartozott: 65 év medián életkor (54%-uk 65 éves vagy idősebb); 61%-uk férfi; 82%-uk fehér bőrű, 15%-uk ázsiai, valamint 35%-uknál az ECOG performance státusz 0, és 65%-uknál 1. A betegség jellemzők a következők voltak: laphámrák (18%) és nem laphámsejtes NSCLC (82%); M1 (99%); és agyi metasztázis (9%).

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója a PFS (Progression Free Survival – progressziómentes túlélés) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) állapított meg a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az OS (overall survival – teljes túlélés) és az ORR (overall response rate – összesített válaszadási arány) (a RECIST 1.1 verzióját alapul vevő BICR megállapítása alapján). A 10. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a teljes kezelési szándék szerinti (ITT) populáció vonatkozásában. A PFS és az ORR eredményeket egy időközi analízis során, 11 hónapos medián követési idő mellett jelentették. Az OS eredményeket a végső analízis során, 25 hónapos medián követési idő mellett jelentették.

10. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-024 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 154 | Kemoterápia n = 151 |
|---|--|----------------------------|
| Progressziómentes túlélés (PFS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 73 (47%) | 116 (77%) |
| Relatív hazard (HR)* (95%-os CI) | 0,50 (0,37, 0,68) | |
| p-érték [†] | <0,001 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95% -osCI) | 10,3 (6,7, NA) | 6,0 (4,2, 6,2) |
| Teljes túlélés (OS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 73 (47%) | 96 (64%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,63 (0,47, 0,86) | |
| p-érték [†] | 0,002 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 30,0 (18,3, NA) | 14,2 (9,8, 19,0) |
| Legjobb összesített válaszarány | | |
| Összesített válaszarány (ORR) % (95%-os CI) | 45% (37, 53) | 28% (21, 36) |
| Teljes válasz (%) | 4% | 1% |
| Részleges válasz (%) | 41% | 27% |
| Válasz időtartama[‡] | | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | Nem került elérésre (1,9+, 14,5+) | 6,3 (2,1+, 12,6+) |
| % ≥ 6 hónapja folyamatban van | 88% [§] | 59% [¶] |

* Relatív hazard (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[†] A stratifikált lograng-próba alapján

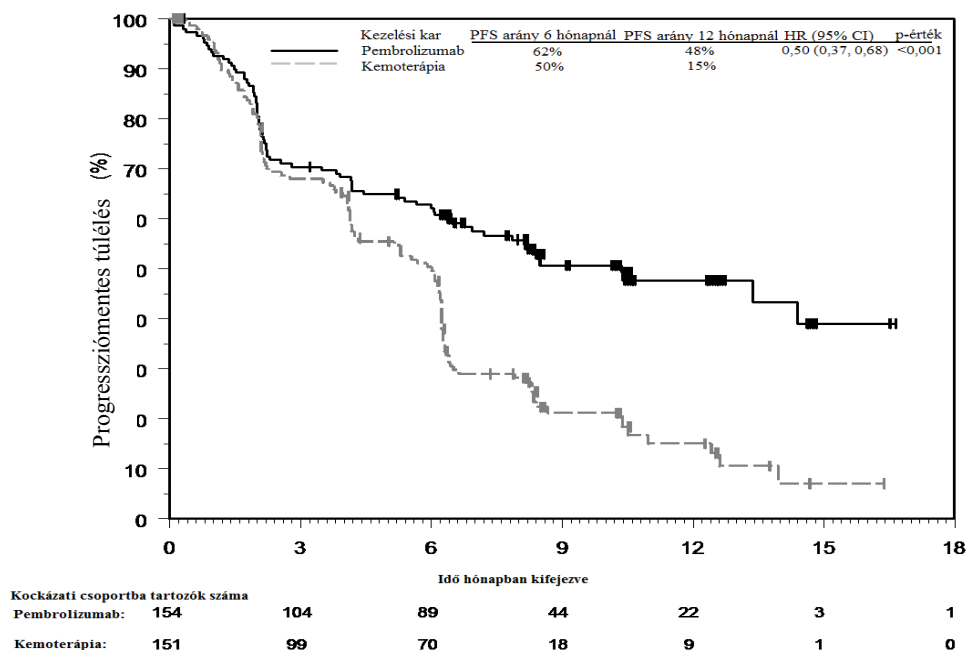
[‡] A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

[§] A Kaplan-Meier becslések alapján; 43, legalább 6 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

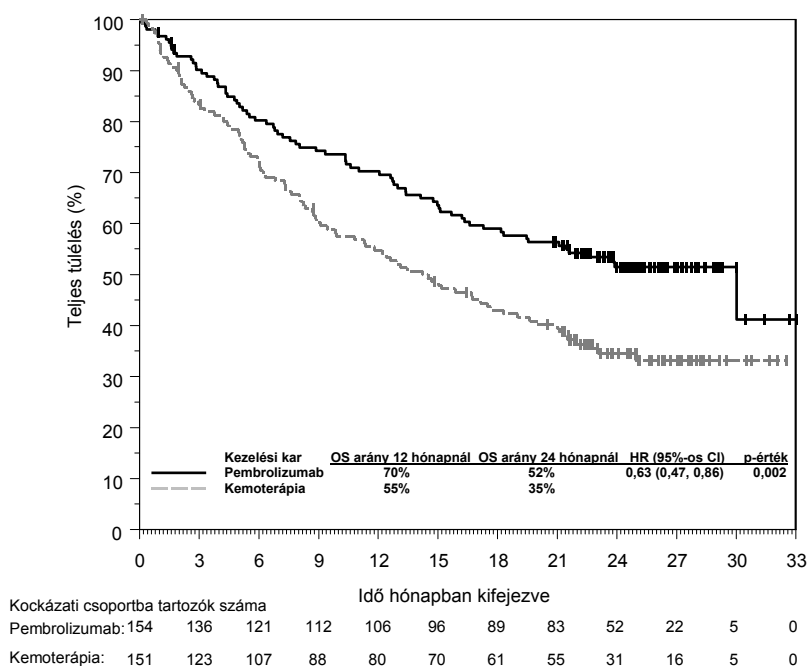
[¶] A Kaplan-Meier becslések alapján; 16, legalább 6 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

NA = nem áll rendelkezésre

4. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-024 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



5. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-024 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



Egy alcsoport elemzésben kis számú, soha nem dohányzó betegnél a pembrolizumab által biztosított csökkent túlélési előnyt figyeltek meg a kemoterápiával összehasonlítva. A betegek kis száma miatt azonban ezekből az adatokból végleges következtetéseket nem lehet levonni.

KEYNOTE-189: A korábban kezelésben nem részesült, nem laphámsejtes NSCLC-ban szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollós, kombinációs kezelést alkalmazó vizsgálat

A pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-189 multicentrikus, randomizált, aktív kontrollós, kettősvak vizsgálatban tanulmányozták. A beválasztás fő kritériuma a metasztatizáló nem laphámsejtes NSCLC volt, valamint az, hogy betegek a metasztatizáló nem laphámsejtes NSCLC-ra korábban nem kaptak szisztémás kezelést, és nem volt EGFR vagy ALK genomikus tumor aberrációjuk. A vizsgálatba nem voltak bevonhatóak azok az autoimmun megbetegedésben szenvedő betegek, akiknek a kezelést megelőző 2 évben szisztémás kezelésre volt szükségük; akik immunszuppressziót igénylő megbetegedésben szenvedtek; vagy a megelőző 26 hétben több mint 30 Gy mellkasi irradiációt kaptak. A betegeket (2:1) arányban randomizálták az alábbi kezelést kapó csoportok egyikébe:

- 3 hetente, 4 cikluson át intravénásan adott 200 mg pembrolizumab 500 mg/m² pemetrexeddel és a vizsgáló döntése alapján 75 mg/m² ciszplatinnal vagy 5 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított karboplatinral, majd ezt követően 3 hetente intravénásan adott 200 mg pembrolizumab és 500 mg/m² pemetrexed (n = 410)
- 3 hetente, 4 cikluson át intravénásan adott placebo 500 mg/m² pemetrexeddel és a vizsgáló döntése alapján 75 mg/m² ciszplatinnal vagy 5 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított karboplatinral, majd ezt követően 3 hetente intravénásan adott placebo és 500 mg/m² pemetrexed (n = 206).

A pembrolizumabbal történő kezelést a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján, a vizsgáló által megállapított betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták. A pembrolizumab alkalmazása a BICR által a RECIST szerint meghatározott betegség progresszió túl is vagy a pemetrexed abbahagyását követően is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyökkel járt számára a kezelés. A 24 hónapos kezelést befejező, vagy teljes választ mutató betegeknél a pembrolizumab-kezelés a betegség progressziójakor újrakezdhető volt, és legfeljebb további 1 évig volt folytatható. A tumorstátuszt a 6. héten és a 12. héten, majd ezt követően

9 hetente értékelték. Azoknak a placebót és kemoterápiát kapó betegeknek, akiknél a betegség progressziója – a független bírálók által – igazolást nyert, pembrolizumab-monoterápiát ajánlottak.

A KEYNOTE-189 vizsgálatba bevont 616 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 64 év medián életkor (49%-uk 65 éves vagy idősebb); 59%-uk férfi; 94%-uk fehér bőrű és 3%-uk ázsiai; 43%-uknál az ECOG performance státusz 0, míg 56%-uknál 1 volt; 31%-uk volt PD-L1 negatív (TPS < 1%); és 18%-uk kórtörténetében szerepelt kezelt vagy kezeletlen agyi metasztázis a vizsgálatba történő belépéskor. A placebo plusz kemoterápia karon összesen 67 beteget állítottak át a betegség progressziójakor pembrolizumab monoterápiára, és 18 további beteg kapott következő kezelésként valamilyen immun-ellenőrzőpont gátló készítményt.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (overall survival – teljes túlélés) és a PFS (progression free survival – progressziómentes túlélés) volt (az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) megállapítása szerint, a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján). A másodlagos hatásossági végpont az ORR (overall response rate – összesített válaszadási arány) és a válasz időtartama volt, a BICR megállapítása szerint, a RECIST 1.1 alapján. A medián követési idő 10,5 hónap volt (tartomány: 0,2–20,4 hónap). A 11. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze. A teljes túlélést (OS) és a progressziómentes túlélést (PFS) a Kaplan-Meier görbék szemléltetik a 6. és 7. ábrán.

11. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-189 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab + pemetrexed + platina-tartalmú kemoterápia n = 410 | Placebo + pemetrexed + platina-tartalmú kemoterápia n = 206 |
|---|---|---|
| Teljes túlélés (OS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 127 (31%) | 108 (52%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,49 (0,38, 0,64) | |
| p-érték [†] | < 0,00001 | |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | Nem került elérésre (NA, NA) | 11,3 (8,7, 15,1) |
| Progressziómentes túlélés (PFS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 244 (60%) | 166 (81%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,52 (0,43, 0,64) | |
| p-érték [†] | < 0,00001 | |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | 8,8 (7,6, 9,2) | 4,9 (4,7, 5,5) |
| Objektív válaszarány | | |
| ORR [‡] % (95%-os CI) | 48% (43, 53) | 19% (14, 25) |
| Teljes válasz % | 0,5% | 0,5% |
| Részleges válasz % | 47% | 18% |
| p-érték [§] | < 0,0001 | |
| Válasz időtartama | | |
| Medián hónapokban (tartomány) | 11,2 (1,1+, 18,0+) | 7,8 (2,1+, 16,4+) |
| % folyamatban van a ≥ 6 hónapnál [¶] | 81% | 63% |
| % folyamatban van a ≥ 9 hónapnál [¶] | 60% | 44% |

* A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

[†] A stratifikált lograng-próba alapján

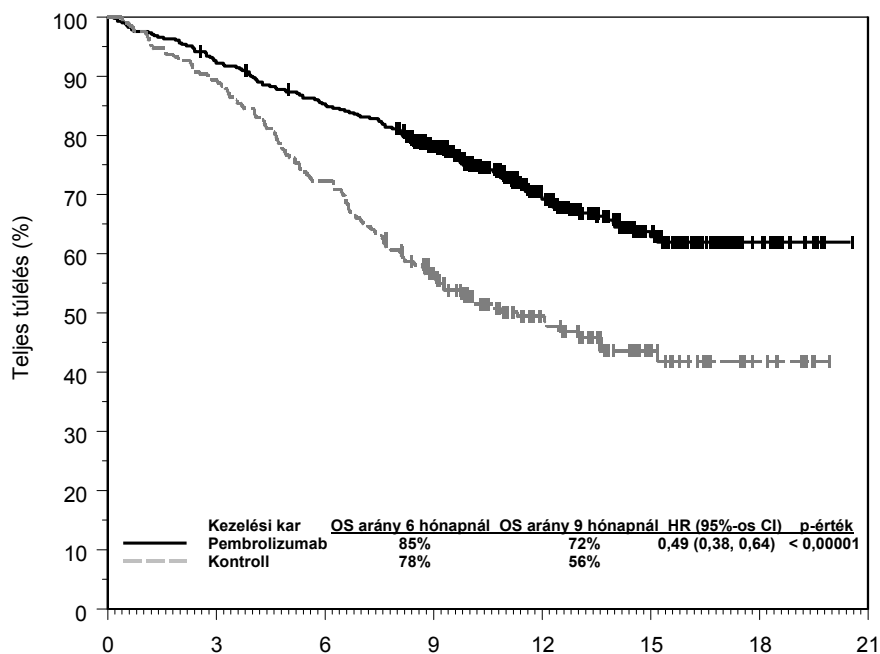
[‡] A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

[§] A Miettinen és Nurminen módszer alapján, a PD-L1 státusz, a platina-tartalmú kemoterápia és a dohányzási státusz alapján stratifikálva

[¶] A Kaplan–Meier becslések alapján

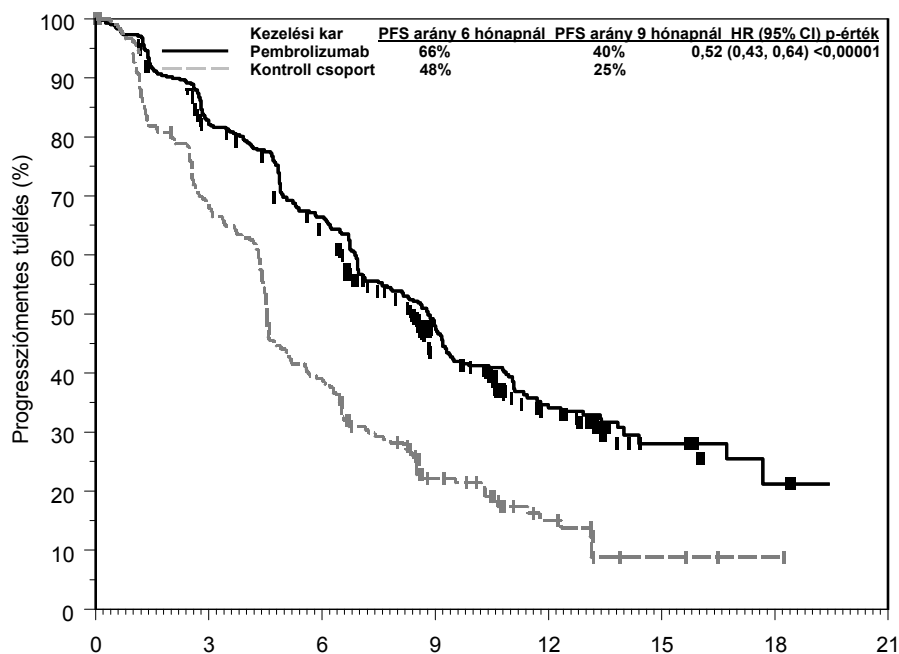
NA = nem értelmezhető

6. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-189 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



| Kockázati csoportba tartozók száma | Idő hónapban kifejezve | | | | | | | |
|------------------------------------|------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 |
| Pembrolizumab: | 410 | 377 | 347 | 278 | 163 | 71 | 18 | 0 |
| Kontroll csoport: | 206 | 183 | 149 | 104 | 59 | 25 | 8 | 0 |

7. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-189 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



| Kockázati csoportba tartozók száma | Idő hónapokban kifejezve | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 |
| Pembrolizumab: | 410 | 322 | 256 | 149 | 60 | 17 | 5 | 0 |
| Kontroll csoport: | 206 | 141 | 80 | 40 | 16 | 3 | 1 | 0 |

A KEYNOTE-189 vizsgálatban elvégeztek egy analízist a PD-L1 TPS <1% arányt mutató betegekkel [pembrolizumab kombináció: n = 127 (31%) vs. kemoterápia: n = 63 (31%)], a TPS 1-49% arányt

mutató betegekkal [pembrolizumab kombináció: n = 128 (31%) vs. kemoterápia: n = 58 (28%)] vagy $\geq 50\%$ arányt mutató betegekkal [pembrolizumab kombináció: n = 132 (32%) vs. kemoterápia: n = 70 (34%)] (lásd 12. táblázat).

12. táblázat: Hatásossági eredmények a PD-L1-expresszió alapján a KEYNOTE-189 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab kombinációs terápia | Kemoterápia | Pembrolizumab kombinációs terápia | Kemoterápia | Pembrolizumab kombinációs terápia | Kemoterápia |
|--|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| | TPS <1% | | TPS 1 - 49% | | TPS $\geq 50\%$ | |
| Teljes túlélés (OS) relatív házárd* (95%-os CI) | 0,59 (0,38, 0,92) | | 0,55 (0,34, 0,90) | | 0,42 (0,26, 0,68) | |
| Progressziómentes túlélés (PFS) relatív házárd * (95%-os CI) | 0,75 (0,53, 1,05) | | 0,55 (0,37, 0,81) | | 0,36 (0,25, 0,52) | |
| Összesített válaszarány (ORR) % | 32% | 14% | 48% | 21% | 61% | 23% |

* Relatív házárd (pembrolizumab kombinációs terápia a kemoterápiához képest) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

Összesen 57, NSCLC-ban szenvedő, ≥ 75 éves beteget vontak be a KEYNOTE-189 vizsgálatba (35-öt a pembrolizumab kombinációs karba és 22-t a kontroll csoportba). A pembrolizumab kombináció és a kemoterápia összehasonlításakor ebben a vizsgálati alcsoportban a következőket jelentették: teljes túlélés (OS) relatív házárd = 2,09 [95%-os CI 0,84, 5,23] és progressziómentes túlélés (PFS) relatív házárd = 1,73 [95%-os CI 0,77, 3,90]. A platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott pembrolizumab hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok mennyisége ebben a betegcsoportban korlátozott.

KEYNOTE-010: A korábban kemoterápiás kezelésben részesült, NSCLC-ban szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-010 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, nyílt, olyan előrehaladott NSCLC-ban szenvedő betegek kezelésével végzett kontrollos vizsgálat volt, akik korábban platina tartalmú kemoterápiás kezelést kaptak. A betegeknek PD-L1-expressziója volt $\geq 1\%$ TPS mellett, a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva). Az EGFR aktiváló mutációval vagy ALK transzlokációval rendelkező betegeknek a pembrolizumab-kezelés előtt a betegségük is progrediált az erre a mutációkra kapott, jóváhagyott terápia mellett. A betegeket (1:1:1 arányban) a progresszió észleléséig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig 3 hetente adott 2 (n = 344) vagy 10 mg/ttkg (n = 346) pembrolizumabra, illetve 3 hetente adott 75 mg/m² (n = 343) docetaxelre randomizálták. A vizsgálatból kizárták az immunszuppressziót igénylő, autoimmun betegségben szenvedő betegeket, illetve azokat, akik a megelőző 26 hétben több mint 30 Gy mellkasi irradiációt kaptak. A tumorstátuszt 9 hetente értékelték.

A populáció kiindulási jellemzői közé tartozott: 63 év medián életkor (42%-uk 65 éves vagy idősebb); 61%-uk férfi; 72%-uk fehér bőrű és 21%-uk ázsiai, valamint 34%-uknál az ECOG performance státusz 0 és 66%-uknál 1. A betegség jellemzők a következők voltak: squamosus (21%) és nem squamosus (70%); M1 (91%); stabil agyi metasztázis (15%) és a mutációk incidenciája az EGFR esetén (8%), illetve az ALK esetén (1%). A korábbi terápia tartalmazott platina alapú doublet kezelést (100%); a betegek egy (69%) illetve kettő vagy több (29%) kezelési sémában részesültek.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói az OS (overall survival – teljes túlélés) és a PFS (progression free survival – progressziómentes túlélés), melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) állapított meg a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az ORR (overall response rate – összesített válaszadási arány) és a válasz időtartama voltak. A 13. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a teljes populáció vonatkozásában (TPS $\geq 1\%$) és a TPS $\geq 50\%$ betegek alcsoportja vonatkozásában; a teljes túlélést (OS) (TPS $\geq 1\%$) pedig Kaplan-Meier görbe szemlélteti a 8. ábrán.

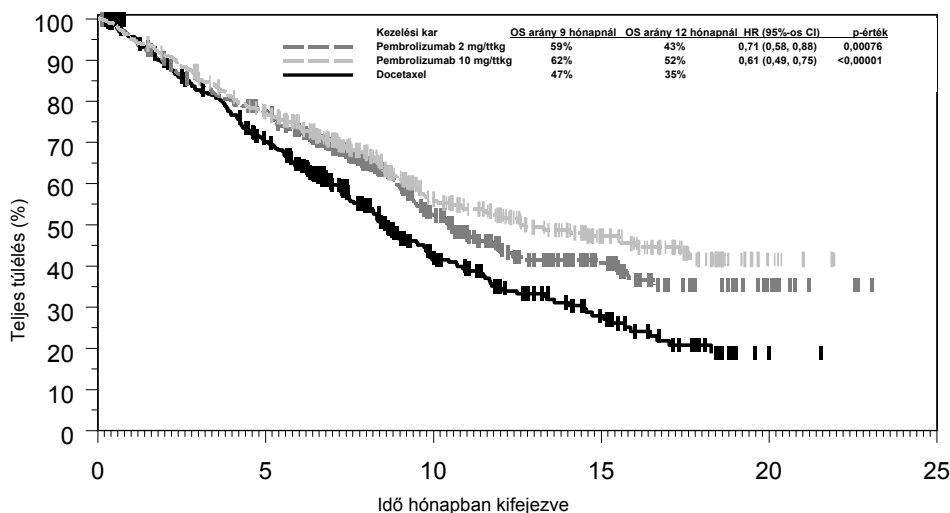
13. táblázat: A 3 hetente adagolt 2 vagy 10 mg/ttkg pembrolizumabra adott válasz a korábban NSCLC-val kezelt betegeknél a KEYNOTE-010 vizsgálatban

| Végpont | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente | 10 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente | 75 mg/m ² docetaxel 3 hetente |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| TPS ≥ 1% | | | |
| Betegek száma | 344 | 346 | 343 |
| Teljes túlélés (OS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 172 (50%) | 156 (45%) | 193 (56%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,71 (0,58; 0,88) | 0,61 (0,49; 0,75) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 [‡] | < 0,001 [‡] | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 10,4 (9,4; 11,9) | 12,7 (10,0; 17,3) | 8,5 (7,5; 9,8) |
| Progressziómentes túlélés (PFS)[§] | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 266 (77%) | 255 (74%) | 257 (75%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,88 (0,73; 1,04) | 0,79 (0,66; 0,94) | --- |
| p-érték [†] | 0,068 | 0,005 | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 3,9 (3,1; 4,1) | 4,0 (2,6; 4,3) | 4,0 (3,1; 4,2) |
| Összesített válaszarány (ORR)[§] | | | |
| ORR % [¶] (95%-os CI) | 18% (14; 23) | 18% (15; 23) | 9% (7; 13) |
| Válasz időtartama^{§,¶,p} | | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (tartomány) | Nem került elérésre (0,7+; 20,1+) | Nem került elérésre (2,1+; 17,8+) | 6,2 (1,4+; 8,8+) |
| % folyamatban van | 73% | 72% | 34% |
| TPS ≥ 50% | | | |
| Betegek száma | 139 | 151 | 152 |
| Teljes túlélés (OS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 58 (42%) | 60 (40%) | 86 (57%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,54 (0,38; 0,77) | 0,50 (0,36; 0,70) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 [‡] | < 0,001 [‡] | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 14,9 (10,4; NA) | 17,3 (11,8; NA) | 8,2 (6,4; 10,7) |
| Progressziómentes túlélés (PFS)[§] | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 89 (64%) | 97 (64%) | 118 (78%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,58 (0,43; 0,77) | 0,59 (0,45; 0,78) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 [‡] | < 0,001 [‡] | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 5,2 (4,0; 6,5) | 5,2 (4,1; 8,1) | 4,1 (3,6; 4,3) |

| Végpont | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente | 10 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente | 75 mg/m ² docetaxel 3 hetente |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| Összesített válaszarány (ORR)[§] | | | |
| ORR % [¶] (95%-os CI) | 30% (23; 39) | 29% (22; 37) | 8% (4; 13) |
| Válasz időtartama^{§,#,B} | | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (tartomány) | Nem került elérésre (0,7+; 16,8+) | Nem került elérésre (2,1+; 17,8+) | 8,1 (2,1+; 8,8+) |
| % folyamatban van | 76% | 75% | 33% |

- * Relatív hazard (a pembrolizumab a docetaxellel összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával
- † A stratifikált lograng-próba alapján
- ‡ Statisztikailag szignifikáns egy előre meghatározott α -szint multiciplicitás figyelembe vételével
- § Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, blinded independent central review) megállapítva a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján
- ¶ Valamennyi válasz részleges volt
- # A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján
- B Egyenként 30, 31 és 2 beteget foglal magába, akiknek válaszáda legalább 6 hónapja folyamatban van a 2 mg/ttkg pembrolizumab, a 10 mg/ttkg pembrolizumab és a docetaxel karon.
- B Egyenként 22, 24 és 1 beteget foglal magába, akiknek válaszáda legalább 6 hónapja folyamatban van a 2 mg/ttkg pembrolizumab, a 10 mg/ttkg pembrolizumab és a docetaxel karon.

8. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-010 vizsgálatban (PD-L1-expressziójú betegek $\geq 1\%$ tumor arányszámmal, kezelési szándék szerinti populáció)



| Kockázati csoportba tartozók száma | | | | | | |
|------------------------------------|-----|-----|-----|----|----|---|
| Pembrolizumab 2 mg/ttkg: | 344 | 259 | 115 | 49 | 12 | 0 |
| Pembrolizumab 10 mg/ttkg: | 346 | 255 | 124 | 56 | 6 | 0 |
| Docetaxel: | 343 | 212 | 79 | 33 | 1 | 0 |

A hatásossági eredmények hasonlóak voltak a 2 mg/ttkg és a 10 mg/ttkg karon. A teljes túlélés tekintetében a hatásossági eredmények konzisztensek voltak, függetlenül a tumor minta korától (új mintavétel vagy archív minta) a csoportok közötti összehasonlítás alapján.

Alcsoport elemzések során a docetaxel-lel összehasonlítva a pembrolizumab csökkent túléléssel járó előnyét figyelték meg a legalább platina tartalmú kemoterápiában és tirozin-kináz inhibitor kezelésben részesülő, korábban sosem dohányzó, vagy EGFR-aktiváló mutációkat hordozó betegeknek. A betegek kis száma miatt azonban ezekből az adatokból határozott következtetéseket nem lehet levonni.

A pembrolizumab hatásosságát és biztonságosságát PD-L1-et nem expresszáló tumorokban szenvedő betegeknek nem állapították meg.

Klasszikus Hodgkin-lymphoma

KEYNOTE-087 és KEYNOTE-013: Kiújuló vagy nem reagáló klasszikus

Hodgkin-lymphomában (cHL) szenvedő betegekkel végzett nyílt elrendezésű vizsgálatok

A pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-087 és a KEYNOTE-013 megnevezésű, két multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban, 241, cHL-ban szenvedő beteg bevonásával vizsgálták. E vizsgálatokba olyan betegeket vontak be, akiknél az ASCT és a BV-kezelés sikertelen volt; akik azért nem voltak alkalmasak az ASCT-ra, mert a salvage kemoterápia mellett nem tudtak náluk teljes vagy részleges remissziót elérni és a BV-kezelésük is sikertelen volt; vagy akiknél az ASCT sikertelen volt és nem kaptak BV-kezelést. Öt vizsgálati alany a salvage kemoterápia sikertelenségén kívüli okok miatt nem volt alkalmas az ASCT-ra. Mindkét vizsgálatba a PD-L1-expressziótól függetlenül vontak be betegeket. Egyik vizsgálatba sem voltak bevonhatóak az aktív, nem fertőző pneumonitisben szenvedő, az elmúlt 5 évben (vagy GVHD mellett >5 éve) allogén transzplantáción átesett, az aktív autoimmun betegségben, vagy az immunszuppressziót igénylő megbetegedésben szenvedő betegek. A betegek 3 hetente 200 mg pembrolizumabot (n = 210; KEYNOTE-087) vagy 2 hetente 10 mg/kg pembrolizumabot kaptak (n = 31; KEYNOTE-013) elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség dokumentált progressziójáig.

A KEYNOTE-087 vizsgálat betegeinek kiindulási jellemzői közé tartozott: medián életkor 35 év (9%-uk 65 éves vagy idősebb), 54%-uk férfi, 88%-uk fehér bőrű, valamint 49%-uk ECOG performance státusza volt 0, és 51%-uké 1-es. A cHL kezelésére korábban alkalmazott terápiás próbálkozások középértéke 4 volt (1-től 12-ig terjedő tartományban). Nyolcvanegy százalékuk nem reagált legalább egy korábbi terápiára, ide értve 35%-ukat, akik nem reagáltak az első vonalbeli terápiára. A betegek 61%-a kapott ASCT-t, 38%-uk nem volt alkalmas a transzplantációra, 17%-uk nem kapott korábban brentuximab-vedotint, és a betegek 36%-a kapott korábban sugárterápiát. A betegség altípusainak 80%-a nodularsclerosis, 11%-a kevert sejtes, 4%-a lymphocyt-gazdag és 2%-a lymphocyt depletiós altípus volt.

A KEYNOTE-013 vizsgálat betegeinek kiindulási jellemzői közé tartozott: medián életkor 32 év (7%-uk 65 éves vagy idősebb), 58%-uk férfi, 94%-uk fehér bőrű, valamint 45%-uk ECOG performance státusza volt 0, és 55%-uké 1-es. A cHL kezelésére korábban alkalmazott terápiás próbálkozások középértéke 5 volt (2-től 15-ig terjedő tartományban). Nyolcvanhét százalékuk nem reagált legalább egy korábbi terápiára, ide értve 39%-ukat, akik nem reagáltak az első vonalbeli terápiára. A betegek 74%-a kapott ASCT-t, 26%-uk nem volt alkalmas a transzplantációra, és a betegek 42%-a kapott korábban sugárterápiát. A betegség altípusainak 97%-a nodularsclerosis és 3%-a kevert sejtes altípus volt.

A fő hatásossági mutatókat (ORR és CRR) az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés állapította meg a 2007-es átdolgozott International Working Group (IWG) kritériumai alapján. A másodlagos hatásossági mutatók a válasz időtartama, a PFS és az OS voltak. A válaszokat a KN087 vizsgálatban 12 hetente, míg a KN013 vizsgálatban 8 hetente értékelték, a vizsgálat indulását követő első értékelést pedig a 12. hétre tervezték. A hatásossági eredményeket a 14. táblázat foglalja össze.

14. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-087 és KEYNOTE-013 vizsgálatokban

| | KEYNOTE-087^a | KEYNOTE-013^b |
|---|--|--|
| Végpont | Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 210 | Pembrolizumab 10 mg/kg 2 hetente n = 31 |
| Objektív válaszarány^c | | |
| ORR % (95%-os CI) | 69% (62,3, 75,2) | 58% (39,1, 75,5) |
| Teljes körű remisszió | 22% | 19% |
| Részleges remisszió | 47% | 39% |
| Válasz időtartama^c | | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | 11,1 (0,0+, 11,1) ^d | Nem került elérésre (0,0+, 26,1+) ^e |
| % ≥ 6 hónap időtartammal | 76% ^f | 80% ^g |
| % ≥ 12 hónap időtartammal | --- | 70% ^h |
| A válaszíg eltelt idő | | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | 2,8 (2,1, 8,8) ^d | 2,8 (2,4, 8,6) ^e |
| PFS^c | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 70 (33%) | 18 (58%) |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | 11,3 (10,8, Nem került elérésre) | 11,4 (4,9, 27,8) |
| 6 hónapos PFS arány | 72% | 66% |
| 9 hónapos PFS arány | 62% | --- |
| 12 hónapos PFS arány | --- | 48% |
| OS | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 4 (2%) | 4 (13%) |
| 6 hónapos OS arány | 99,5% | 100% |
| 12 hónapos OS arány | 97,6% | 87,1% |

^a 10,1 hónap medián követési idő

^b 28,7 hónap medián követési idő

^c Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés megállapításai szerint a 2007-es átdolgozott International Working Group (IWG) PET CT scan kritériumai alapján

^d A független értékelés alapján választ mutató betegeknél (n = 145)

^e A független értékelés alapján választ mutató betegeknél (n = 18)

^f A Kaplan-Meier becslések alapján; 31, legalább 6 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

^g A Kaplan-Meier becslések alapján; 9, legalább 6 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

^h A Kaplan-Meier becslések alapján; 7, legalább 12 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

Biztonságosság és hatásosság idős betegeknél

A KEYNOTE-087 és KEYNOTE-013 vizsgálatokban összesen 20, ≥65 éves, cHL-ban szenvedő beteget kezeltek pembrolizumabbal. Az e betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott az erre a populációra vonatkozó biztonságossági vagy hatásossági következtetések levonásához.

Urothelialis carcinoma

KEYNOTE-045: Korábban platina-tartalmú kemoterápiát kapó, urothelialis carcinómában szenvedő betegekkel végzett kontrollós vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-045 vizsgálatban értékelték, mely egy multicentrikus, randomizált (1:1), kontrollós vizsgálat volt, olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinómában szenvedő betegek kezelésére, akiknél a platina-tartalmú kemoterápia adásakor vagy azt követően a betegség progrediált. A betegeknél a lokálisan előrehaladott/metasztatikus betegségükre, vagy neoadjuváns/adjuváns kezelésként első vonalbeli platina-tartalmú kezelést kellett kapniuk, és a terápia befejezését követő 12 hónapon belül

kiújulásnak/progresszióknak kellett igazolódni náluk. A betegeket (1:1) arányban úgy randomizálták, hogy vagy 3 hetente 200 mg KEYTRUDA-t kapjanak (n = 270), vagy a vizsgáló döntése alapján 3 hetente az alábbi intravénásan adott kemoterápiás kezelések valamelyikét kapják (n = 272): paklitaxel 175 mg/m² (n = 84), docetaxel 75 mg/m² (n = 84) vagy vinflunin 320 mg/m² (n = 87). A betegeket elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség progressziójáig kezelték pembrolizumabbal. A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból hasznos volt számára a kezelés. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhettek kezelésben. A vizsgálatból kizárták az autoimmun betegségben szenvedőket, és az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegeket, valamint azokat, akik a metasztázáló urothelialis carcinoma kezelésére korábban több mint 2 vonalban kaptak szisztémás kemoterápiát. A 2-es ECOG performance státuszú betegek hemoglobin értékének ≥ 10 g/dl-nek kellett lennie, nem lehetett májmetasztázisuk, és az ezt megelőző kemoterápiás kezelésük utolsó adagját ≥ 3 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt meg kellett kapniuk. A tumorstátuszt az első adag után 9 hetente, majd az első év folyamán 6 hetente, ezt követően pedig 12 hetente értékelték.

A KEYNOTE-045 vizsgálat 542 randomizált betegének kiindulási jellemzői közé tartozott: 66 év medián életkor (26-88 év között), 58%-uk 65 éves vagy idősebb; 74%-uk férfi; 72%-uk fehér bőrű és 23%-uk ázsiai, valamint 56%-uknál az ECOG performance státusz 1, és 1%-uknál 2 volt, valamint 96%-uk volt M1 és 4%-uk M0 stádiumban. A betegek 87%-ának volt visceralis metasztázisa, ide értve a 34%, májmetasztázisban szenvedő beteget. Nyolcvanhat százalékuk volt elsődleges tumora az alsó traktusban és 14%-nak volt elsődleges tumora a felső traktusban. A betegek 15%-ánál a betegség a korábbi platina-tartalmú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiát követően progresszióba fordult. Huszonegy százalék kapott korábban 2 szisztémás kezelést a metasztázis stádiumban. A betegek 76%-a kapott korábban ciszplatint, 23% karboplatint, és 1%-ot kezeltek egyéb platina-tartalmú terápiával.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (overall survival – teljes túlélés) és a PFS (Progression Free Survival – progressziómentes túlélés) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) állapított meg a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatója az ORR (overall response rate – összesített válaszadási arány) (a RECIST 1.1 verzióját alapul vevő BICR megállapítása alapján), valamint a válasz időtartama volt. A 15. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a teljes, kezelési szándék szerinti populációban. Az OS-re vonatkozó Kaplan-Meier görbét a 9. ábra mutatja. A vizsgálat az OS és ORR statisztikailag szignifikáns javulását mutatta ki a pembrolizumabra randomizált betegeknél, a kemoterápiához képest. A PFS vonatkozásában nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a pembrolizumab és a kemoterápia között.

15. táblázat: A 3 hetente adagolt 200 mg pembrolizumabra adott válasz a korábban kemoterápiával kezelt, urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél a KEYNOTE-045 vizsgálatban

| Végpont | 200 mg pembrolizumab 3 hetente n = 270 | Kemoterápia n = 272 |
|--|--|------------------------|
| Teljes túlélés (OS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 155 (57%) | 179 (66%) |
| Relatív házárd* (95%-os CI) | 0,73 (0,59, 0,91) | |
| p-érték [†] | 0,002 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95% -os CI) | 10,3 (8,0, 11,8) | 7,4 (6,1, 8,3) |
| Progressziómentes túlélés (PFS)[‡] | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 218 (81%) | 219 (81%) |
| Relatív házárd* (95%-os CI) | 0,98 (0,81, 1,19) | |
| p-érték [†] | 0,416 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 2,1 (2,0, 2,2) | 3,3 (2,3, 3,5) |
| Összesített válaszarány (ORR)[‡] | | |
| ORR % (95%-os CI) | 21% (16, 27) | 11% (8, 16) |
| p-érték [§] | 0,001 | |
| Teljes válasz | 7% | 3% |
| Részleges válasz | 14% | 8% |
| Stabil betegség | 17% | 34% |
| Válasz időtartama^{¶,¶¶} | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (tartomány) | Nem került elérésre (1,6+, 15,6+) | 4,3 (1,4+, 15,4+) |
| Betegek száma (% [#]) ≥6 hónap időtartammal | 41 (78%) | 7 (40%) |
| Betegek száma (% [#]) ≥12 hónap időtartammal | 14 (68%) | 3 (35%) |

* Relatív házárd (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[†] A stratifikált lograng-próba alapján

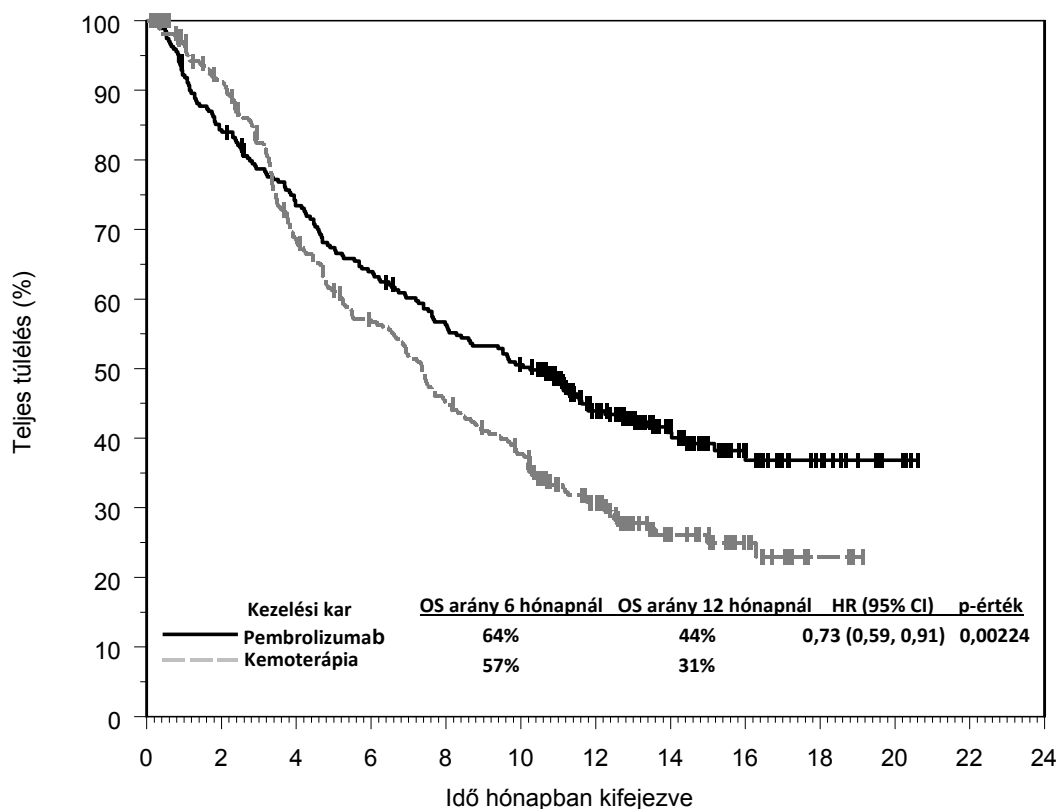
[‡] Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, blinded independent central review) megállapítva a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján

[§] A Miittinen és Nurminen módszer alapján

[¶] A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

[#] A Kaplan-Meier becslések alapján

9. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-045 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



| Kockázati csoportba tartozók száma | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab: | 270 | 226 | 194 | 169 | 147 | 131 | 87 | 54 | 27 | 13 | 4 | 0 | 0 |
| Kemoterápia: | 272 | 232 | 171 | 138 | 109 | 89 | 55 | 27 | 14 | 3 | 0 | 0 | 0 |

A KEYNOTE-045 vizsgálatban elvégeztek egy analízist a <10 CPS PD-L 1 expressziós pontszámú betegekkel [pembrolizumab: n = 186 (69%) vs. kemoterápia: n = 176 (65%)] vagy ≥10 CPS pontszám esetén [pembrolizumab: n = 74 (27%) vs. kemoterápia: n = 90 (33%)] mind a pembrolizumab, mint a kemoterápia kezelési karon (lásd 16. táblázat).

16. táblázat: Teljes túlélés (OS) a PD-L1-expresszió alapján

| PD-L1-expresszió | Pembrolizumab | Kemoterápia | Relatív hazárd* (95%-os CI) |
|------------------|--|-------------|-----------------------------|
| | OS a PD-L1-expresszió alapján | | |
| | Események száma (betegek száma) | | |
| CPS <10 | 106 (186) | 116 (176) | 0,80 (0,61, 1,05) |
| CPS ≥10 | 44 (74) | 60 (90) | 0,57 (0,37, 0,88) |

* Relatív hazárd (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A betegek által jelentett végkimenetelt az EORTC QLQ-C30 életminőség skála alapján értékelték. Az EORTC QLQ-C30 által mért globális egészségi állapot/QoL (quality of life, életminőség) azt mutatta, hogy a pembrolizumabbal kezelt betegeknél hosszabb idő telt el az állapotromlásig a vizsgáló döntése alapján adott kemoterápiával összehasonlítva (HR 0,70; 95% -osCI 0,55-0,90). A 15 hetes követési időszak alatt a pembrolizumabbal kezelt betegek globális egészségi állapota/QoL stabil volt, míg a vizsgáló döntése alapján adott kemoterápiával kezelt betegek globális egészségi állapota/QoL hanyatlást mutatott. Ezeket az eredményeket a nyílt elrendezésű vizsgálat kontextusában kell értelmezni, és ezért körültekintően kell kezelni.

KEYNOTE-052: Urothelialis carcinomában szenvedő, ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlan betegekkel végzett nyílt elrendezésű vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-052 multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő, ciszplatin-tartalmú kemoterápiára alkalmatlan betegek kezelése során. A betegek 3 hetente 200 mg pembrolizumabot kaptak elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség progressziójáig. A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból hasznos volt számára a kezelés. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhettek kezelésben. A vizsgálatból kizárták az autoimmun betegségben szenvedőket, vagy az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegeket. A tumorstátuszt az első adag után 9 hetente, majd az első év folyamán 6 hetente, ezt követően pedig 12 hetente értékelték.

A ciszplatin-tartalmú kemoterápiára alkalmatlan, urothelialis carcinomában szenvedő 370 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 74 év medián életkor (82%-uk 65 éves vagy idősebb); 77%-uk férfi; és 89%-uk fehér bőrű és 7%-uk ázsiai. Nyolcvanhét százalékuk volt M1 és 13%-uk M0 stádiumban. A betegek 85%-ának volt visceralis metasztázisa, ide értve a 21%, májmetasztázisban szenvedő beteget. A ciszplatin-terápiára való alkalmatlanság okai közé a következők tartoztak: a vizsgálatba történő bevonáskor <60 ml/perc kreatinin-clearance szint (50%), ECOG performance státusz 2 (32%), ECOG performance státusz 2 és a vizsgálatba történő bevonáskor <60 ml/perc kreatinin-clearance szint (9%), és egyéb (III. stádiumú szívelégtelenség, 2-es fokozatú vagy ezt meghaladó peripheriás neuropathia és 2-es fokozatú vagy ezt meghaladó halláscsökkenés; 9%). A betegek 90%-a korábban nem kapott kezelést, és 10%-uk kapott korábban adjuváns vagy neoadjuváns platina-alapú kemoterápiát. Nyolcvanegy százalékuknak volt elsődleges tumora az alsó traktusban és 19%-nak volt elsődleges tumora a felső traktusban.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az ORR (overall response rate – összesített válaszadási arány) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) állapított meg a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatója a válasz időtartama, a PFS (Progression Free Survival – progressziómentes túlélés), és az OS (overall survival – teljes túlélés) volt. A 17. táblázatban kerültek feltüntetésre a vizsgálati populáció kulcsfontosságú hatásossági mutatói, az összes betegre vonatkozó 11,5 hónapos medián követési idő alapján.

17. táblázat: A 3 hetente adagolt 200 mg pembrolizumabra adott válasz az urothelialis carcinomában szenvedő, ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlan betegekkel végzett KEYNOTE-052 vizsgálatban

| Végpont | n = 370 |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Objektív válaszarány* | |
| ORR %, (95%-os CI) | 29% (24, 34) |
| Betegség kontroll-arány [†] | 47% |
| Teljes válasz | 8% |
| Részleges válasz | 21% |
| Stabil betegség | 18% |
| Válasz időtartama | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | Nem került elérésre (1,4+, 27,9+) |
| % ≥ 6 hónap időtartammal | 82% [‡] |
| A válaszig eltelt idő | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | 2,1 (1,3, 9,0) |
| PFS* | |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | 2,3 (2,1, 3,4) |
| 6 hónapos PFS arány | 34% |
| 12 hónapos PFS arány | 22% |
| OS | |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | 11,0 (10,0, 13,6) |
| 6 hónapos OS arány | 67% |
| 12 hónapos OS arány | 48% |

* Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, blinded independent central review) megállapítva a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján

[†] A stabil betegséget vagy ennél jobb terápiás választ adó legjobb reakció alapján

[‡] A Kaplan-Meier becslések alapján; ide értve 77 beteget, 6 hónapos vagy hosszabb időtartamú válasszal

A KEYNOTE-052 vizsgálatban elvégeztek egy analízist a <10 CPS PD-L1 expressziós pontszámú betegekkel (n = 251; 68%) vagy ≥10 (n = 110; 30%) (lásd 18. táblázat).

18. táblázat: Összesített válaszarány (ORR) és teljes túlélés (OS) a PD-L1-expresszió alapján

| Végpont | CPS < 10 N = 251 | CPS ≥ 10 N = 110 |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------------|
| Objektív válaszarány* | | |
| ORR %, (95%-os CI) | 21% (16, 26) | 47% (38, 57) |
| OS | | |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | 10 (8, 12) | 19 (12, Nem került elérésre) |
| 12 hónapos OS arány | 42% | 61% |

* BICR-RECIST 1.1

A KEYNOTE-361 egy folyamatban lévő, fázis III, randomizált, kontrollós, nyílt klinikai vizsgálat, melyben a platina alapú kombinációs kemoterápiával együtt vagy anélkül adott pembrolizumabot hasonlítják össze az első vonalbeli kezelésként adott kemoterápiával, előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél. Egy korai elemzésből származó előzetes adatok a standard kemoterápiával összehasonlítva csökkent túlélési arányt mutattak az olyan, pembrolizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél a daganat CPS < 10 mellett expresszál PD-L1-et.

Egy külső adatmonitorozó bizottság ajánlása alapján a pembrolizumab monoterápiás karra történő bevonást leállították azoknál a betegeknél, akiknél a daganat CPS < 10 mellett expresszáll PD-L1-et. A pembrolizumab monoterápiás karra már csak azokat a betegeket vonják be, akiknél a daganat CPS \geq 10 mellett expresszáll PD-L1-et. Azok a pembrolizumab monoterápiás karra már bevont betegek, akiknél a daganat CPS < 10 mellett expresszáll PD-L1-et, folytathatják a kezelést. A randomizálás a kemoterápiás és a kemoterápia-pembrolizumab karra továbbra is folyamatban van.

Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma (HNSCC)

KEYNOTE-040: Korábban platina-tartalmú kemoterápiával kezelt, HNSCC-s betegeken végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-040 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, nyílt, randomizált, kontrollos vizsgálat volt, és amelyben olyan kiújuló vagy metasztatizáló HNSCC-s betegeket kezeltek, akiknél a kiújuló vagy metasztatizáló HNSCC kezelésére alkalmazott platina-tartalmú kemoterápia adásakor vagy azt követően, illetve indukciós, konkurrens vagy adjuváns terápia részeként adott platina-tartalmú kemoterápiát követően a betegség progrediált, és akik nem voltak alkalmasak a lokális kuratív célú terápiára. A betegeket a PD-L1-expresszió (TPS \geq 50%), a HPV státusz és az ECOG performance státusz alapján stratifikálták, majd (1:1) arányban úgy randomizálták, hogy vagy 3 hetente 200 mg pembrolizumabot kapjanak (n = 247) vagy három standard kezelés valamelyikét kapják (n = 248): hetente egyszer 40 mg/m² metotrexát (n = 64), 3 hetente egyszer 75 mg/m² docetaxel (n = 99) vagy 400 mg/m² telítő adag cetuximab, majd hetente egyszer 250 mg/m² cetuximab (n = 71). A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyös volt számára a kezelés. A vizsgálatból kizárták az aktív autoimmun betegségben szenvedőket, akiknek a kezelést megelőző 2 éven belül szisztémás terápiára volt szükségük, az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegeket, valamint azokat, akik a kiújuló és/vagy metasztatizáló HNSCC kezelésére korábban legalább 3 vonalban kaptak szisztémás terápiát. A tumorstátuszt 24 hónapig értékelték, az első adag után 9 hét múlva, majd az első év folyamán 6 hetente, ezt követően pedig 9 hetente.

A KEYNOTE-040 vizsgálatban a 495 beteg közül 129-nek (26%) volt olyan daganata, amely a PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kittel meghatározva \geq 50%-os TPS mellett expresszáll PD-L1-et. A 129 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 62 év medián életkor (40%-uk 65 éves vagy idősebb); 81%-uk férfi; 78%-uk fehér bőrű, 11%-uk ázsiai és 2%-uk fekete bőrű; valamint 23%-uknál az ECOG performance státusz 0, illetve 77%-uknál az ECOG performance státusz 1, 19%-uknak pedig HPV-pozitív daganata volt. A betegek 67%-ánál a betegség M1 stádiumú volt, és többségüknél a betegség IV. stádiumú volt (IV stádium: 32%, IVa stádium: 14%, IVb stádium: 4%, és IVc stádium: 44%). A betegek 16%-ánál a betegség a korábbi platina-tartalmú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiát követően progrediált, és 84% kapott korábban 1-2 szisztémás kezelést a metasztatikus stádiumban a betegségre.

Az elsődleges hatásossági mutató az OS volt az ITT populációban. A kezdeti elemzés 0,82-os (95%-os CI: 0,67; 1,01) OS-t eredményezett 0,0316-es egyoldali p-értékkel. A pembrolizumab melletti medián OS 8,4 hónap volt, szemben a standard kezelés melletti 7,1 hónappal. A 19. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a \geq 50%-os TPS populációban. A \geq 50%-os TPS populációban az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier görbét a 10. ábra mutatja.

19. táblázat: A 3 hetente adagolt 200 mg pembrolizumab hatásossága a korábban platina-tartalmú kemoterápiával kezelt, HNSCC-s, $\geq 50\%$ -os TPS betegekkel végzett KEYNOTE-040 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 64 | Standard kezelés* n = 65 |
|---|---|-----------------------------|
| Teljes túlélés (OS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 41 (64) | 56 (86) |
| Relatív házár [†] (95%-os CI) | 0,53 (0,35, 0,81) | |
| p-érték [‡] | 0,001 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 11,6 (8,3 19,5) | 6,6 (4,8 9,2) |
| Progressziómentes túlélés (PFS)[§] | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 52 (81) | 58 (89) |
| Relatív házár [†] (95%-os CI) | 0,58 (0,39; 0,86) | |
| p-érték [‡] | 0,003 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 3,5 (2,1; 6,3) | 2,1 (2,0; 2,4) |
| 6 hónapos (%) arány (95%-os CI) | 40,1 (28,1; 51,9) | 17,1 (8,8; 27,7) |
| Összesített válaszarány (ORR)[§] | | |
| ORR% (95%-os CI) | 26,6 (16,3; 39,1) | 9,2 (3,5; 19,0) |
| p-érték [¶] | 0,0009 | |
| Teljes válasz | 5% | 2% |
| Részleges válasz | 22% | 8% |
| Stabil betegség | 23% | 23% |
| Válasz időtartama^{§,#} | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (tartomány) | Nem érte el (2,7 13,8+) | 6,9 (4,2; 18,8) |
| Betegek száma (% ^b) ≥ 6 hónap időtartammal | 9 (66) | 2 (50) |

* Metotrexát, docetaxel vagy cetuximab

[†] Relatív házár (a pembrolizumab a standard kezeléssel összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[‡] Egyoldalas p-érték a longrang próba alapján

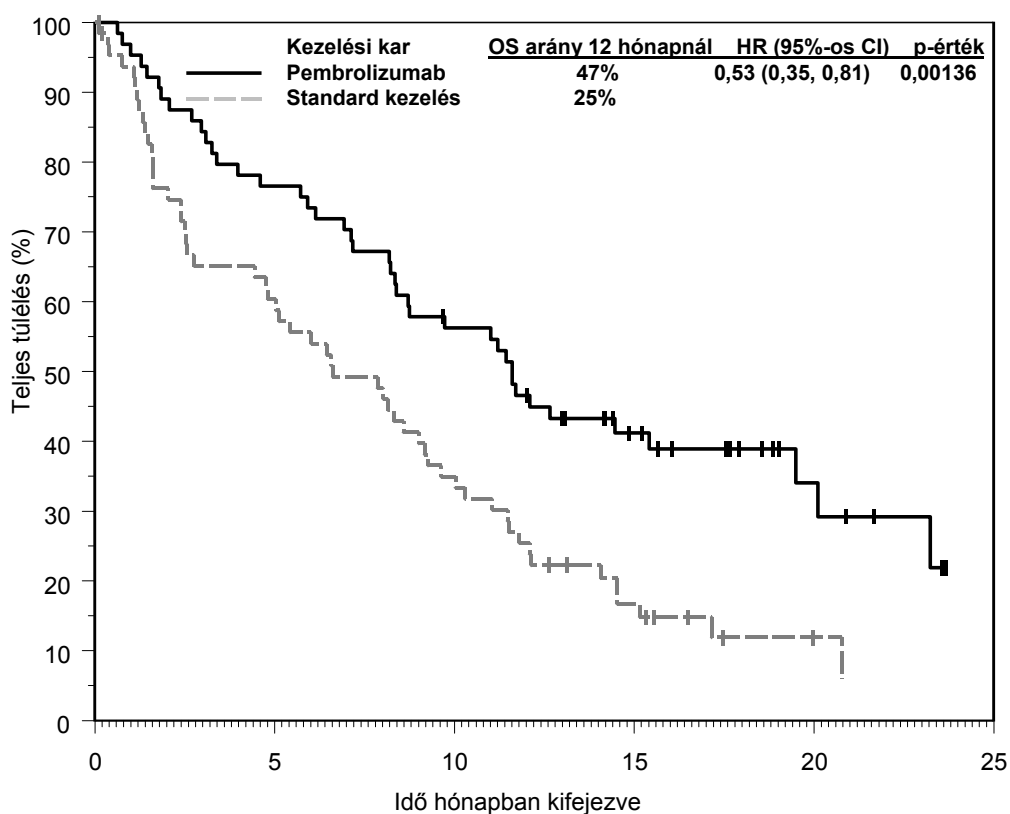
[§] Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, blinded independent central review) megállapítva a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján

[¶] A Miettinen és Nurminen módszer alapján

[#] A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

^b A Kaplan–Meier becslések alapján

10. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-040 vizsgálat (TPS ≥ 50%) PD-L1-expressziót mutató betegeinél



| Kockázati csoportba tartozók száma | | | | | |
|------------------------------------|----|----|----|----|---|
| Pembrolizumab: | 64 | 49 | 35 | 19 | 7 |
| Standard kezelés: | 65 | 38 | 22 | 9 | 2 |

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a pembrolizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a rosszindulatú daganatok (kivéve az idegrendszer, a vérképző- és nyirokszövetek) kategóriájába tartozó valamennyi betegség kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pembrolizumab farmakokinetikai tulajdonságait 2993, olyan metasztatizáló vagy nem reszekábilis melanómában, NSCLC-ban vagy karcinómában szenvedő betegnél vizsgálták, akik 2 hetente 1 és 10 mg/ttkg, 3 hetente 2 és 10 mg/ttkg vagy 3 hetente 200 mg közötti dózist kaptak.

Felszívódás

A pembrolizumab intravénásan kerül beadásra, így a biohasznosulása azonnali és teljes mértékű.

Eloszlás

A korlátozott extravascularis eloszlásnak megfelelően a pembrolizumab eloszlásának mértéke a dinamikus egyensúlyi állapotban kicsi (~6,0 l; CV: 20%). Ahogyan az egy antitesttől várható, a pembrolizumab nem kötődik specifikusan a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A pembrolizumab nem-specifikus útvonalon katabolizálódik; clearance-éhez a metabolizmus nem járul hozzá.

Elimináció

A pembrolizumab szisztémás clearance-e (CL) hozzávetőleg 23%-kal alacsonyabb (geometriai átlag, napi 195 ml [CV%: 40%]) a dinamikus egyensúlyi állapotban elért legnagyobb változás után, mint az első dózis esetén (napi 252 ml [CV%: 37%]); a CL ilyen mértékű időbeli csökkenése nem tekinthető klinikailag jelentősnek. A terminális felezési idő geometriai átlagértéke (CV%) dinamikus egyensúlyi állapotban 22 nap (32%).

Linearitás/nem-linearitás

A pembrolizumab expozíció csúcskoncentrációival (C_{max}) vagy a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területtel (AUC) kifejezve dózisarányosan emelkedett a hatásossági dózistartományon belül. A pembrolizumab dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációit 16 hétig tartó, 3 hetente ismételt adagoláskor érték el, és a szisztémás akkumuláció 2,1-szeres volt. A platókoncentrációk (C_{min}) medián értéke dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 22 µg/ml volt 3 hetente adott 2 mg/ttkg dózis és 29 µg/ml 3 hetente adott 200 mg dózis esetén. A koncentrációs időgörbe alatti medián terület dinamikus egyensúlyi állapotban 3 hét után ($AUC_{0-3\text{ hét}}$) 794 µg·nap/ml volt 3 hetente adott 2 mg/ttkg dózis, és 1053 µg·nap/ml volt 3 hetente adott 200 mg dózis esetén.

Klasszikus HL-ban szenvedő betegeknek 3 hetente adott 200 mg pembrolizumab alkalmazását követően a dinamikus egyensúlyi állapotban megfigyelt medián C_{min} legfeljebb 40%-kal volt magasabb, mint az ugyanezzel a dózissal kezelt egyéb tumorfajták esetén, azonban a minimális koncentrációk tartománya hasonló volt. A medián C_{max} -ot illetően nincs érdemi különbség a cHL és egyéb tumorfajták között. A cHL és az egyéb tumorfajták vonatkozásában elérhető biztonságossági adatok alapján ezek a különbségek klinikailag nem jelentősek.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a különböző kovariánsok hatását a pembrolizumab farmakokinetikájára. Az alábbi tényezőknek nem volt klinikailag jelentős hatásuk a pembrolizumab clearance-ére: életkor (15-94 éves tartomány), nem, rassz, nyelvi vagy közepesen súlyos vesekárosodás, enyhe májkárosodás, illetve tumorterhelés. A testtömeg és a clearance közötti összefüggés vagy a fix dózisz, vagy a testtömeg alapján történő adagolást támasztja alá az expozíció kielégítő és hasonló szabályozása érdekében.

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a vesekárosodás pembrolizumab clearance-ére gyakorolt hatását a normál vesefunkciójú betegekhez képest. Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket a pembrolizumab clearance-ében a normál vesefunkciójú betegekhez képest. A pembrolizumabot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (az Amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet májműködési zavarra vonatkozó kritériumai alapján meghatározva) populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a májkárosodás pembrolizumab clearance-ére gyakorolt hatását a normál májfunkciójú betegekhez képest. Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket a pembrolizumab clearance-ében a normál májfunkciójú betegekhez képest. A pembrolizumabot nem vizsgálták közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A pembrolizumab biztonságosságát egy 1 hónapos és egy 6 hónapos ismételt adagolású toxicitási vizsgálatban értékelték cynomolgus majmokkal, amelyek intravénásan 6, 40 vagy 200 mg/ttkg adagot kaptak hetente egyszer az egyhónapos vizsgálatban, és kéthetente egyszer a hathónapos vizsgálatban, amelyet egy 4 hónapos kezelésmentes időszak követett. Toxikológiai jelentős eredményt nem figyeltek meg, illetve a „mellékhatást még nem okozó szint” (NOAEL, no observed adverse effect level) mindkét vizsgálatban ≥ 200 mg/ttkg volt, amely a 10 mg/ttkg-os adag mellett megfigyelt humán

expozió 19-szeresét, valamint a 2 mg/ttkg-os adag mellett megfigyelt humán expozió 94-szeresét eredményezte. A NOAEL expozió többszörözödése a 200 mg-os humán dózishoz viszonyítva 74-szeres volt.

Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a pembrolizumabbal. A PD-1/PD-L1 útvonalról azt gondolják, hogy szerepe van a magzattal szembeni tolerancia fenntartásában a terhesség alatt. Murin terhességi modelleken kimutatták, hogy a PD-L1 jelátvitel gátlása zavarja a magzattal szembeni toleranciát és a magzatvesztés emelkedését eredményezi.

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek állatokon a pembrolizumabbal. A majmokon végzett 1 hónapos és 6 hónapos ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatok nem mutattak ki számottevő hatásokat a hím és nőstény reprodukciós szervekben. Az ezekben a vizsgálatokban szereplő állatok közül azonban sok nem volt szexuálisan érett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Szacharóz
Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban említetteket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
3 év.

A feloldást követően

Mikrobiológiai szempontból az elkészített vagy hígított oldatot azonnal fel kell használni. Az elkészített vagy hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA elkészítést követő kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C között tárolva 24 órán át igazolt. Ebből a feloldástól számított összesen 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjenek.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

15 ml-es I. típusú üvegből készült, 50 mg pembrolizumabot tartalmazó injekciós üveg, szürke brómbutil dugóval, alumínium zárókupakkal és avokádósínű, lepattintható tetővel.

Minden dobozban egy injekciós üveg van.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezeléssel kapcsolatos információk

Elkészítés és beadás

- Feloldás előtt a liofilizált port tartalmazó injekciós üveg legfeljebb 24 órán át tartható hűtés nélkül (legfeljebb 25°C-on).
- Aszeptikusan adjon hozzá 2,3 ml injekcióhoz való vizet, hogy 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) KEYTRUDA oldatot kapjon. Minden injekciós üveg 10 mg (0,4 ml) többlet töltetet tartalmaz annak érdekében, hogy 50 mg KEYTRUDA legyen kinyerhető injekciós üvegenként. Feloldás után 1 ml koncentrátum 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.
- A habképződés elkerülése érdekében a vizet ne közvetlenül a liofilizált porra irányítsa, hanem az injekciós üveg falára.
- Lassan forgassa az injekciós üveget, hogy a liofilizált por feloldódjon. Várjon legfeljebb 5 percet a buborékok eltűnéséig. Ne rázza fel az injekciós üveget!
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. A feloldott KEYTRUDA áttetsző - enyhén opaleszkáló, színtelen - halványsárga oldat. Ha látható részecskéket észlel, semmisítse meg az injekciós üveget.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű, legfeljebb 2 ml (50 mg) KEYTRUDA-t, és töltsé át a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-kloridot vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükózt tartalmazó infúziós zsákba a hígított oldat elkészítéséhez. A végleges koncentrációnak 1 és 10 mg/ml között kell lennie. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
- Mikrobiológiai szempontból az elkészített vagy hígított oldatot azonnal fel kell használni. Az elkészített vagy hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA elkészítést követő kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C között tárolva 24 órán át igazolt. Ebből a feloldástól számított összesen 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletre melegedjenek. Intravénásan, 30 perc alatt adja be az infúziós oldatot steril, pirogén-mentes, alacsony proteinkötésű 0,2-5 µm-es, beépített vagy kiegészítő szűrővel ellátott infúziós szerelékkel alkalmazva.
- Nem szabad egy időben, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, más gyógyszerekkel együtt alkalmazni.
- A KEYTRUDA egyszeri alkalmazásra való. Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1024/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. július 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjáról a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 4 ml-es, koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 100 mg pembrolizumabot tartalmaz. A koncentrátum minden egyes millilitere 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

A pembrolizumab egy humanizált monoklonális programozott sejthalál receptor-1 (PD-1) gátló antitest (IgG4 kapa izotípus, az Fc régióban stabilizáló szekvencia módosulással), amit kínai hőrsög ovarium sejtekből rekombináns DNS technológiával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Átlátszó - enyhén opaleszkáló, színtelen - kissé sárga, 5,2-5,8-as pH értékű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A KEYTRUDA monoterápiában az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatizáló) melanómában szenvedő felnőttek kezelésére javallott.

A KEYTRUDA monoterápiában a metasztatizáló, nem kissejtes tüdő carcinoma (NSCLC) első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál, $\geq 50\%$ -os TPS (Tumor Proportion Score – PD-L1-et expresszáló tumorsejt arány) mellett, EGFR- (epidermal growth factor receptor, epidermális növekedési faktor receptor) vagy ALK- (anaplastic lymphoma kinase, anaplasztikus limfóma kináz) pozitív tumor mutáció jelenléte nélkül.

A KEYTRUDA pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinálva metasztatizáló, nem laphámsejtes NSCLC első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknek a daganata nem hordoz EGFR- vagy ALK-pozitív mutációkat.

A KEYTRUDA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló NSCLC kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál $\geq 1\%$ TPS mellett, és akik korábban legalább egy kemoterápiás kezelést kaptak. Az EGFR- vagy ALK-pozitív mutációkkal bíró tumoros betegeknek a KEYTRUDA-kezelés előtt célzott terápiát is kapniuk kellett.

A KEYTRUDA monoterápiában kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére javallott sikertelen autológ őssejt-transzplantáció (ASCT) és brentuximab-vedotin (BV) kezelésen átesett, vagy transzplantációra nem alkalmas és sikertelen BV-kezelésen átesett felnőtt betegeknek.

A KEYTRUDA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik korábban platina-tartalmú kemoterápiát kaptak (lásd 5.1 pont).

A KEYTRUDA monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik a ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlanok, és akiknél a daganat CPS ≥ 10 kombinált pontszám mellett expresszál PD-L1-et (lásd 5.1 pont).

A KEYTRUDA monoterápiában olyan kiújuló vagy metasztatizáló fej-nyaki laphámsejtes carcinomában (HNSCC) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganat $\geq 50\%$ -os TPS mellett expresszál PD-L1-et, és platina-tartalmú kemoterápia mellett vagy azt követően progrediál (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a daganatok kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A PD-L1 vizsgálata NSCLC-s, urothelialis carcinomás vagy HNSCC-s betegeknél

Az NSCLC-s betegeknél ajánlott egy validált vizsgálattal tesztelni a PD-L1 tumor expressziót. Azoknál a nem laphámsejtes NSCLC-s betegeknél, akiknél a daganat magas PD-L1-expressziót mutat, a kombinációs terápiával járó mellékhatások kockázatát a pembrolizumab monoterápiával összehasonlítva kell mérlegelni, valamint a kombinációs terápia előny/kockázat arányát egyénileg kell értékelni (lásd 4.1, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A korábban kezeletlen urothelialis carcinomás vagy HNSCC-s betegeket validált vizsgálattal igazolt PD-L1-expresszió jelenléte alapján kell a kezelésre kiválasztani (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A KEYTRUDA javasolt adagja 200 mg, melyet intravénás infúzióban, 30 perc alatt, 3 hetente kell beadni.

A betegek KEYTRUDA-val történő kezelését progresszió észleléséig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig szabad csak folytatni. Megfigyeltek atípusos válaszokat (azaz a tumor méretének kezdeti, átmeneti növekedését, illetve új laesiók megjelenését az első néhány hónapban, amelyet a tumor méretének csökkenése követ). Betegségük progressziójának megerősítéséig a kezelés folytatása javasolt azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség kezdeti progressziójára van bizonyíték.

A dózisos elhalasztása vagy a kezelés leállítása (lásd még 4.4 pont)

1. táblázat: A KEYTRUDA-kezelés javasolt módosításai

| Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások | Súlyosság mértéke | Kezelés módosítás |
|---|---|---|
| Pneumonitis | 2. fokozat | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* |
| | 3. vagy 4. fokozat vagy visszatérő 2. fokozat | Végleges leállítás |
| Colitis | 2. vagy 3. fokozat | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* |
| | 4. fokozat vagy visszatérő 3. fokozat | Végleges leállítás |
| Nephritis | 2. fokozat, ahol a kreatininszint a normálérték felső határának (ULN) $> 1,5 - \leq 3$ -szorososa | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* |

| Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások | Súlyosság mértéke | Kezelés módosítás |
|--|--|---|
| | ≥3. fokozat, ahol a kreatininszint >3x ULN | Végleges leállítás |
| Endokrin betegségek | Szimptomás hypophysitis 1-es típusú diabetes ≥3. fokozatú hyperglykaemiával (glükóz >250 mg/dl vagy >13,9 mmol/l) vagy társult ketoacidosis ≥3. fokozatú hyperthyreosis | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* Azoknál a betegeknél, akiknél a 3. vagy a 4. fokozatú endocrinopathia 2. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javult, és hormonpótlással kontrollált, (amennyiben ez indokolt), fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása a kortikoszteroid adagjának fokozatos csökkentését követően, ha erre szükség van. Egyéb esetben a kezelést le kell állítani. A hypothyreosis kezelhető hormonpótló terápiával a kezelés megszakítása nélkül. |
| Hepatitis | 2. fokozat, amelynél az aszpartát-aminotranszferáz- (AST) vagy alanin-aminotranszferáz- (ALT) szint >3-5x ULN, illetve az összbilirubinszint az >1,5-3x ULN | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* |
| | ≥3. fokozat, amelynél az AST- vagy ALT-szint >5x ULN vagy az összbilirubinszint az >3x ULN | Végleges leállítás |
| | Abban az esetben, ha legalább 1 hétig fennálló, kiindulási értékhez képest legalább 50%-os AST- vagy ALT-szint emelkedés jelentkezik olyan májmetasztázisos betegeknél, akik a kezelést az AST- vagy ALT-értékek 2. fokozatú emelkedése mellett kezdték. | Végleges leállítás |
| Bőrreakciók | 3. fokozatú vagy gyanított Stevens–Johnson szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN) | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1 fokozatúra javulásáig* |
| | 4. fokozatú vagy igazolt SJS vagy TEN | Végleges leállítás |
| Immunrendszerrel összefüggő egyéb mellékhatások | A reakció súlyossága és típusa alapján (2. vagy 3. fokozat) | Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* |
| | 3. vagy 4. fokozatú myocarditis 3. vagy 4. fokozatú encephalitis 3. vagy 4. fokozatú Guillain–Barré szindróma | Végleges leállítás |
| | 4. vagy visszatérő 3. fokozat | Végleges leállítás |
| Infúzióval összefüggő reakciók | 3. vagy 4. fokozat | Végleges leállítás |

Megjegyzés: a toxicitási fokozatok megfelelnek a Nemzeti Rákkutató Intézet – nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai 4. verziója [National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v.4] szerinti besorolásnak.

* Ha a kezeléssel összefüggő toxicitás a KEYTRUDA utolsó dózisát követő 12 héten belül nem javul 0-1. fokozatúra, vagy ha a kortikoszteroid dózisát nem lehet 12 héten belül napi ≤ 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre csökkenteni, a KEYTRUDA-kezelést végleg le kell állítani.

Nem ismert a pembrolizumab-kezelés újraindításának biztonságossága azoknál a betegeknél, akiknél korábban immunrendszerrel összefüggő myocarditist tapasztaltak.

A KEYTRUDA-kezelést végleg le kell állítani 4. fokozatú vagy visszatérő 3. fokozatú mellékhatások fellépésekor, kivéve, ha az 1. táblázat ettől eltérően rendelkezik.

4. fokozatú hematológiai toxicitás esetén, kizárólag a cHL-ban szenvedő betegeknél, a KEYTRUDA adását a mellékhatások 0-1. fokozatúra történő javulásáig fel kell függeszteni.

A KEYTRUDA-val kezelt betegeknek Betegkártyát kell adni, és tájékoztatni kell őket a KEYTRUDA kockázatairól (lásd még a Betegtájékoztatóban).

Különleges betegcsoportok

Időskorúak

A monoterápia biztonságosságának vagy hatásosságának tekintetében összességében nem számoltak be az idős (≥ 65 év) és fiatalabb (< 65 év) betegek közötti különbségekről. Dózismódosítás nem szükséges ebben a betegcsoportban.

A ≥ 65 éves betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott a cHL populációra vonatkozó következtetések levonásához (lásd 5.1 pont).

A ≥ 75 éves betegektől származó, hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok mennyisége korlátozott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosítás nem szükséges. A KEYTRUDA-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosítás nem szükséges. A KEYTRUDA-t nem vizsgálták közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Ocularis melanoma

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a KEYTRUDA biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan ocularis melanomában szenvedő betegek esetében (lásd 5.1 pont).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance státusz pontszám ≥ 2

A ≥ 2 ECOG performance státusz pontszámú betegeket kizárták a melanoma, NSCLC, a cHL és a HNSCC klinikai vizsgálatokból (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A KEYTRUDA biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A KEYTRUDA-t intravénás infúzióban kell beadni 30 perc alatt. A KEYTRUDA-t tilos intravénás lökés vagy bolus injekció formájában beadni!

A KEYTRUDA pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban történő alkalmazásakor a KEYTRUDA-t kell először beadni. Lásd még a pemetrexed és a választott platina-tartalmú kemoterápia Alkalmazási előírását is.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A PD-L1 státusz vizsgálata

Egy tumor PD-L1 státuszának vizsgálatakor az álnegatív vagy az álpozitív eredmények minimalizálása érdekében fontos egy validált és robusztus módszer alkalmazása.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások

A pembrolizumab-kezelés alatt előforduló, az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások többsége reverzibilis, és a pembrolizumab-kezelés megszakításával, illetve kortikoszteroidok alkalmazásával és/vagy szupportív ellátással kezelhető volt. Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások előfordultak a pembrolizumab utolsó adagja után is. Felléphetnek egyidejűleg olyan immunrendszerrel összefüggő mellékhatások, amelyek több mint egy szervrendszert érintenek.

A feltételezett, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások esetén megfelelő értékelésre van szükség az etiológia igazolásához valamint az egyéb okok kizárásához. A mellékhatás súlyosságától függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni. Ha a beteg állapota 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javul, meg kell kezdeni a kortikoszteroid adagjának csökkentését, és azt legalább 1 hónapon keresztül folytatni kell. Az olyan betegekkel folytatott klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat alapján, akiknél az immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat kortikoszteroidok alkalmazásával nem tudták kontrollálni, fontolóra vehető az egyéb szisztémás immunszuppresszánsok adása.

Újra kezdhető a pembrolizumab-kezelés a KEYTRUDA utolsó adagját követő 12 héten belül, ha a mellékhatás tartósan 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatú marad, és a kortikoszteroid napi adagját legfeljebb 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre csökkentették.

A pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármely 3. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatás újbóli előfordulása esetén, illetve bármely 4. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásként jelentkező toxicitás esetén, kivéve a hormonpótlással kontrollált endokrin betegségeket (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél pneumonitist jelentettek, beleértve halálos kimenetelű eseteket is (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a pneumonitisre utaló panaszokat és tüneteket. Pneumonitis gyanúja esetén radiológiai képalkotó vizsgálattal kell azt megerősíteni, valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti adag 1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell); a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú pneumonitis esetén, illetve végleg le kell állítani 3. fokozatú, 4. fokozatú, illetve visszatérő 2. fokozatú pneumonitis esetén (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő colitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél colitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a colitisre utaló panaszokat és tüneteket, és ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti adag 1-2 mg/ttkg/nap prednizon

vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell); a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú vagy 3. fokozatú colitis esetén, illetve végleg le kell állítani a pembrolizumab-kezelést 4. fokozatú colitis esetén (lásd 4.2 pont). Figyelembe kell venni a gastrointestinalis perforatio potenciális kockázatát.

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél hepatitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a májfunkció változásait (a kezelés kezdetekor, a kezelés alatt időszakosan és amikor az a klinikai vizsgálat alapján indokolt) és a hepatitis tüneteit, valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni, a kezdő adag 0,5-1 mg/ttkg/nap (a 2. fokozatú eseményeknél) és 1-2 mg/ttkg/nap (a 3. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél) prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell. Ezen kívül a májenzim-értékek emelkedése súlyosságának megfelelően fel kell függeszteni, illetve végleg le kell állítani a pembrolizumab adását (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő nephritis

Pembrolizumabot kapó betegeknél nephritist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a vesefunkció változásait, valamint ki kell zárni a veseműködési zavar egyéb okait. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti adag 1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell), valamint a kreatininszint emelkedésétől függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú, illetve a pembrolizumab-kezelést véglegesen le kell állítani 3. fokozatú vagy 4. fokozatú nephritis esetén (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő endokrin betegségek

Súlyos endokrin betegségeket, beleértve hypophysitist, 1-es típusú diabetes mellitust, diabeteses ketoacidost, hypothyrosist, és hyperthyreosist figyeltek meg a pembrolizumab-kezeléssel összefüggésben.

Hosszú távú hormonpótló-kezelésre lehet szükség immunrendszerrel összefüggő endokrin betegségek esetén.

Pembrolizumabot kapó betegeknél hypophysitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hypophysitisre utaló panaszokat és tüneteket (beleértve a hypopituitarismust és a másodlagos mellékvese-elégtelenséget), valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni a másodlagos mellékvese-elégtelenség kezelésére, illetve egyéb hormonpótlást kell alkalmazni, ha az klinikailag indokolt. Szimptomás hypophysitis esetén a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, amíg az esemény hormonpótlással kontrollálhatóvá nem válik. A kortikoszteroid adagjának csökkentését követően fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása, amennyiben szükséges (lásd 4.2 pont). A megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében monitorozni kell az agyalapi mirigy funkciót és a hormonszinteket.

Pembrolizumabot kapó betegeknél 1-es típusú diabetes mellitust, beleértve diabeteses ketoacidost jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hyperglykaemiát és a diabetesszel összefüggő egyéb panaszokat és tüneteket. Inzulint kell alkalmazni az 1-es típusú diabetes kezelésére, valamint 3. fokozatú hyperglykaemia esetén az anyagcsere-egyensúly eléréséig a pembrolizumab adását fel kell függeszteni (lásd 4.2 pont).

Pembrolizumabot kapó betegeknél pajzsmirigy rendellenességeket (beleértve hypothyreosist, hyperthyreosist és thyreoiditist) jelentettek, amelyek a kezelés folyamán bármikor jelentkezhetnek. A korábban sugárkezelést kapó HNSCC-s betegeknél gyakrabban jelentenek hypothyreosist. A betegeknél monitorozni kell a pajzsmirigyműködést (a kezelés kezdetekor, a kezelés alatt időszakosan, és a klinikai értékelés alapján indokolt esetekben), valamint a pajzsmirigy rendellenesség okozta klinikai panaszokat és tüneteket. A hypothyreosis kezelhető hormonpótló terápiával a kezelés megszakítása, illetve kortikoszteroidok alkalmazása nélkül. A hyperthyreosis tünetileg kezelhető. A pembrolizumab-kezelést 3. vagy magasabb fokozatú hyperthyreosis esetén annak legfeljebb 1. fokozatúra történő javulásáig fel kell függeszteni. A 3. vagy 4. fokozatú hyperthyreosisban szenvedő betegeket esetében, akiknek állapota 2. fokozatúra javult a kortikoszteroid adagjának

csökkentését követően, fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása, amennyiben szükséges (lásd 4.2, 4.8 pont). A megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében monitorozni kell a pajzsmirigy funkciót és a hormonszinteket.

Immunrendszerrel összefüggő cutan mellékhatások

Pembrolizumabot kapó betegeknél immunrendszerrel összefüggő, súlyos bőrreakciókat jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a gyanított súlyos bőrreakciókat, és ki kell zárni az egyéb okokat. A mellékhatás súlyosságától függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni vagy véglegesen le kell állítani, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Pembrolizumabot kapó betegeknél Stevens–Johnson szindrómát (SJS) és toxicus epidermalis necrolysis (TEN) jelentettek, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). SJS vagy TEN okozta panaszok vagy tünetek esetén a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és a beteget kivizsgálásra és kezelésre kórházba kell utalni. A SJS vagy TEN beigazolódásakor a pembrolizumab adását végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Elővigyázatosság szükséges a pembrolizumab adásának mérlegelésekor az olyan betegnél, akinél előzőleg egy súlyos vagy életveszélyes cutan mellékhatás lépett fel más immunstimuláns daganatellenes szerekkel történő korábbi kezelés alatt.

Egyéb, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások

Az alábbi klinikailag jelentős, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat – a súlyos és halálos eseteket is beleértve – jelentették a klinikai vizsgálatokban, vagy a forgalomba hozatalt követően: uveitis, arthritis, myositis, myocarditis, pancreatitis, Guillain–Barré szindróma, myastheniás szindróma, haemolyticus anaemia, sarcoidosis és encephalitis (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A mellékhatás súlyosságától függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni.

Újra kezdhető a pembrolizumab-kezelés a KEYTRUDA utolsó adagját követő 12 héten belül, ha a mellékhatás tartósan 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatú marad, és a kortikoszteroid napi adagja legfeljebb 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre lett csökkentve.

A pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármely 3. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatás újbóli előfordulása esetén, illetve bármely 4. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatás esetén (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A forgalomba hozatal utáni szakaszban a transzplantált szerv rejectiójáról számoltak be a PD-1 inhibitorokkal kezelt betegeknél. A pembrolizumab-kezelés növelheti a szervtranszplantáltak esetében a rejectio kockázatát. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a pembrolizumab kezelés előnyeit a lehetséges kilökődés kockázatával szemben.

Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) szövődményei

Allogén HSCT pembrolizumab-kezelést követően

Korábbi pembrolizumab-expozíciót követően graft-versus-host betegség (GVHD) és venoocclusiv májbetegség (VOD) eseteket figyeltek meg allogén HSCT-n átesett, Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél. Amíg további adatok nem állnak rendelkezésre, a HSCT lehetséges előnyeinek és a transzplantációval összefüggő szövődmények potenciálisan fokozott kockázatának gondos mérlegelése minden esetben egyedileg szükséges (lásd 4.8 pont).

Allogén HSCT pembrolizumab-kezelést megelőzően

Allogén HSCT-n átesett betegeknél akut GVHD-t – ide értve a halálos kimenetelű GVHD-t is – jelentettek a pembrolizumab-kezelést követően. Fokozott lehet a pembrolizumab-kezelést követő GVHD kockázata azoknál, akiknél a transzplantációs eljárást követően GVHD lépett fel. Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében allogén HSCT szerepel, a pembrolizumab-kezelés előnyét az esetleg fellépő GVHD kockázatával összehasonlítva kell mérlegelni.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Pembrolizumabot kapó betegeknél súlyos, infúzió adásával összefüggő reakciókat jelentettek, ide értve a túlérzékenységet és az anaphylaxiát is (lásd 4.8 pont). Súlyos, infúzió adásával összefüggő reakció esetén az infúzió adását abba kell hagyni, és a pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél az infúzió adásával összefüggő enyhe vagy közepesen súlyos reakciók jelentkeznek, szoros monitorozás mellett folytatható a pembrolizumab-kezelés. Fontolóra vehető a lázcsillapítóval és antihisztaminnal történő premedikáció.

Betegség-specifikus óvintézkedések

Pembrolizumab alkalmazása korábban platina-tartalmú kemoterápiát kapó, urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél

A rosszabb prognosztikus jellemzőkkel bíró és/vagy agresszív megbetegedésben szenvedő betegeknél a kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a pembrolizumab hatásának késleltetett megjelenését. Urothelialis carcinoma esetén 2 hónapon belül nagyobb számú halálesetet figyeltek meg a pembrolizumab mellett a kemoterápiával összehasonlítva (lásd 5.1 pont). A korai halálesetekkel összefüggő tényezők a korábbi platina-kezelés mellett gyorsan progrediáló betegség és a májmetasztázis voltak.

Pembrolizumab alkalmazása urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél, akiket nem tartanak ciszplatin tartalmú kemoterápiára alkalmasnak, és akiknél a daganat CPS ≥ 10 mellett expresszál PD-L1-et

A vizsgálat kezdetén fennálló és a betegség prognosztikus jellemzői alapján a KEYNOTE-052 vizsgálati populáció egy olyan betegcsoportot is tartalmazott, akik a karboplatin-alapú kombinációs terápiára alkalmasak voltak, és amely csoportnál a terápiás előny jelenleg is értékelés alatt áll egy összehasonlító vizsgálatban, valamint a mono-kemoterápiára alkalmas betegeknél, akiknél a randomizálást követő adatok nem állnak rendelkezésre. Továbbá, a rossz általános állapotú (pl.: 3-as ECOG performance státuszú), kemoterápiára alkalmatlannak tartott betegeknél nem állnak rendelkezésre biztonságossági és hatásossági adatok. Ezeknek az adatoknak a hiányában a lehetséges előnyök és kockázatok személyre szabott, gondos mérlegelését követően a pembrolizumabot körültekintéssel kell alkalmazni ebben a populációban.

Kemoterápiával kombinált pembrolizumab alkalmazása a NSCLC-s betegek első vonalbeli kezelésére

Általánosságban véve, gyakrabban figyeltek meg mellékhatásokat a pembrolizumab kombinációs kezelés, mint a pembrolizumab monoterápia vagy az önmagában alkalmazott kemoterápia esetén, ami az egyes komponenseknek tulajdonítható (lásd 4.2 és 4.8 pont). A pemetrexed és platina-tartalmú kemoterápiával kombinált pembrolizumab és a pembrolizumab monoterápia biztonságosságáról végzett közvetlen összehasonlítás nem áll rendelkezésre.

A ≥ 75 éves betegektől származó, hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok mennyisége korlátozott. A ≥ 75 éves betegeknél a pembrolizumab kombinációs kezelés körültekintéssel alkalmazandó a lehetséges előny/kockázat alapos, egyéni alapon történő mérlegelését követően (lásd 5.1 pont).

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A következő betegségekben szenvedő betegeket zárták ki a klinikai vizsgálatokból: aktív központi idegrendszeri metasztázisok; ≥ 2 ECOG pontszám (kivéve urothelialis carcinoma esetén); HIV-, hepatitis B- vagy hepatitis C- fertőzés; aktív szisztémás autoimmun-betegség; interstitalis tüdőbetegség; szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő, korábban előforduló pneumonitis; egyéb monoklonális antitesttel szembeni súlyos túlérzékenység a kórtörténetben; immunszuppresszív-kezelésben való részvétel és akiknek kórtörténetében az ipilimumab-kezeléssel összefüggő súlyos, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások fordultak elő, amelyek besorolás szerint 4. vagy 3. fokozatú toxicitásúak voltak és kortikoszteroid kezelést igényeltek (>10 mg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű adag) 12 hétnél hosszabb ideig. Az aktív fertőzésben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból, és a fertőzésük kezelésére volt szükség a pembrolizumab-kezelés megkezdése előtt. Azok a betegek, akiknél az aktív fertőzés a pembrolizumab-kezelés során jelentkezett, megfelelő orvosi kezelésben részesültek. A vizsgálat

megkezdésekor klinikailag jelentős vese- (kreatininszint >1,5x ULN) vagy májműködési zavarban (bilirubin >1,5x ULN, ALT, AST >2,5x ULN májmetasztázisok nélkül) szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból, ezért súlyos vese-, valamint közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél az ASCT-ra a salvage kemoterápia sikertelenségén kívüli okok miatt nem alkalmas betegek esetében a pembrolizumab alkalmazására vonatkozó klinikai adatok mennyisége korlátozott (lásd 5.1 pont).

A megnövekedett potenciális kockázat alapos mérlegelése után ezeknél a betegeknél a pembrolizumab megfelelő orvosi ellátás mellett alkalmazható.

Betegkártya

A KEYTRUDA-t felíró minden orvosnak ismernie kell az orvosoknak szóló tájékoztatót és kezelési irányelveket. A felíró orvosnak meg kell beszélnie a beteggel a KEYTRUDA-kezelés kockázatait. A beteg minden egyes vénnyel együtt megkapja a Betegkártyát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pembrolizumabbal nem végeztek formális farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat. Mivel a pembrolizumab a keringésből katabolizmussal ürül, metabolikus gyógyszer-gyógyszer kölsönhatások nem várhatóak.

A pembrolizumab kezelés megkezdése előtt kerülni kell a szisztémás kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok alkalmazását, mivel ezek befolyásolhatják a pembrolizumab farmakodinámiás aktivitását és hatásosságát. A szisztémás kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszánsok azonban alkalmazhatóak az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelésére a pembrolizumab-kezelés megkezdése után (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pembrolizumab-kezelés ideje alatt és legalább 4 hónapig a pembrolizumab utolsó adagját követően.

Terhesség

A pembrolizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a pembrolizumabbal; azonban murin vemhességi modelleken kimutatták, hogy a PD-L1 jelátvitel gátlása zavarja a magzattal szembeni toleranciát, és a magzatvesztés emelkedését eredményezi (lásd 5.3 pont). Ezek a vizsgálati eredmények azt a potenciális kockázatot jelzik, hogy hatásmechanizmusa alapján a pembrolizumab-kezelés terhesség alatti alkalmazása magzati károsodáshoz vezethet, beleértve a vetélések és a halvaszületések arányának növekedését. Ismeretes, hogy a humán immunglobulin G4 (IgG4) átjut a placentán, és mivel a pembrolizumab egy IgG4, a pembrolizumab átjuthat az anyából a fejlődő magzatba. A pembrolizumab alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a pembrolizumabbal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pembrolizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel ismeretes, hogy az antitestek kiválasztódhatnak az anyatejbe, az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A pembrolizumab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a pembrolizumab-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a pembrolizumab-kezelés előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A pembrolizumab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az 1 hónapos és 6 hónapos ismételt dózistoxicitási vizsgálatok alapján majmoknál nem voltak a hím és nőstény szaporító szervekre gyakorolt jelentős hatások (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pembrolizumab kis mértékben hatással lehet a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A pembrolizumab beadását követő fáradtságról számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A pembrolizumab leggyakrabban immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat okoz. Ezek többsége, beleértve a súlyos mellékhatásokat is, rendeződött a megfelelő orvosi kezelés megkezdése vagy a pembrolizumab-kezelés felfüggesztése után (lásd alább „Kiválasztott mellékhatások leírása”).

Klinikai vizsgálatokban a monoterápiában adott pembrolizumab biztonságosságát 4439, előrehaladott melanómában, NSCLC-ban, cHL-ban urothelialis carcinómában vagy HNSCC-ban szenvedő betegnél vizsgálták négyféle adagolás alkalmazása során (2 mg/ttkg 3 hetente, 200 mg 3 hetente vagy 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente). Ebben a betegpopulációban a pembrolizumabbal tapasztalt leggyakoribb mellékhatás a fáradtság (21%), a kiütés (17%), a pruritus (16%), és a hasmenés (11%) volt. A monoterápia esetén jelentett mellékhatások többségének súlyossága 1. vagy 2. fokozatú volt. A legsúlyosabb mellékhatások az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások és a súlyos, infúzióval összefüggő reakciók voltak (lásd 4.4 pont).

A pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumab biztonságosságát két klinikai vizsgálatban értékelték, 488, nem laphámsejtes NSCLC-ban szenvedő beteg részvétele mellett, akik 3 hetente 200 mg, 2 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg pembrolizumab adagot kaptak. Ebben a betegpopulációban a leggyakoribb mellékhatás a hányinger (47%), az anaemia (37%), a fáradtság (38%), a neutropenia (22%), a csökkent étvágy (21%), a hasmenés (20%) és a hányás (19%) volt. A 3-5. fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága a pembrolizumab kombinációs terápia mellett 47%, míg az önmagában alkalmazott kemoterápia mellett 37% volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A monoterápiában vagy kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt, vagy a pembrolizumab forgalomba hozatalát követő alkalmazás során jelentett mellékhatások a 2. táblázatban kerülnek felsorolásra. Az önmagában alkalmazott pembrolizumab vagy kemoterápiák alkalmazása mellett már bizonyítottan előforduló mellékhatások az e gyógyszerekkel történő kombinációs kezelés során is felléphetnek, még akkor is, ha ezeket a mellékhatásokat a kombinációs kezeléssel végzett klinikai vizsgálatokban nem jelentették. Ezek a mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

2. táblázat: Mellékhatások pembrolizumabbal kezelt betegeknél

| | Monoterápiában | Kemoterápiával kombinációban |
|---|-----------------------|-------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | | |
| Gyakori | | pneumonia |
| Nem gyakori | pneumonia | |

| | Monoterápiában | Kemoterápiával kombinációban |
|--|---|--|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | | |
| Nagyon gyakori | | anaemia, neutropenia, thrombocytopenia |
| Gyakori | anaemia | lázjal járó neutropenia, leukopenia, lymphopenia |
| Nem gyakori | neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia, eosinophilia | |
| Ritka | immun thrombocytopeniás purpura, haemolyticus anaemia | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | | |
| Gyakori | infúzióval kapcsolatos reakciók ^a | infúzióval kapcsolatos reakciók ^a |
| Ritka | sarcoidosis | |
| Nem ismert | transzplantált szerv rejectiója | |
| Endokrin betegségek és tünetek | | |
| Gyakori | hypothyreosis ^b , hyperthyreosis | hypothyreosis, hyperthyreosis |
| Nem gyakori | hypophysitis ^c , thyroiditis ^d , mellékvese-elégtelenség | hypophysitis ^c , thyroiditis, mellékvese-elégtelenség |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | | |
| Nagyon gyakori | | csökkent étvágy |
| Gyakori | csökkent étvágy | hypokalaemia, hyponatraemia, hypocalcaemia |
| Nem gyakori | 1-es típusú diabetes mellitus ^e , hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia | 1-es típusú diabetes mellitus |
| Pszichiátriai kórképek | | |
| Nem gyakori | álmatlanság | álmatlanság |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | | |
| Nagyon gyakori | | ízérzékelési zavar |
| Gyakori | fejfájás, szédülés, ízérzékelési zavar | szédülés, fejfájás, letargia, perifériás neuropathia |
| Nem gyakori | görcsroham, lethargia, perifériás neuropathia | |
| Ritka | Guillain-Barré szindróma ^f , myastheniás szindróma ^g , meningitisz (aszéptikus), encephalitis | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | | |
| Gyakori | | szemszárazság |
| Nem gyakori | uveitis ^h , szemszárazság | |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | | |
| Nem gyakori | myocarditis, pericarditis, pericardialis folyadékgyülem | pericardialis folyadékgyülem |
| Érbetegségek és tünetek | | |
| Nem gyakori | hypertensio | hypertensio |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | | |
| Gyakori | pneumonitis ⁱ , dyspnoe, köhögés | pneumonitis, dyspnoe, köhögés |

| | Monoterápiában | Kemoterápiával kombinációban |
|--|--|--|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | | |
| Nagyon gyakori | hasmenés | hasmenés, hányinger, hányás, székrekedés |
| Gyakori | colitis ^l , hányinger, hányás, hasi fájdalom ^k , székrekedés, szájszárazság | colitis ^l , hasi fájdalom ^k , szájszárazság |
| Nem gyakori | pancreatitis ^l | pancreatitis ^l |
| Ritka | vékonybél perforatio | |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | | |
| Gyakori | | hepatitis ^m |
| Nem gyakori | hepatitis ^m | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | | |
| Nagyon gyakori | kiütés ⁿ , pruritus ^o | kiütés ⁿ , pruritus ^o |
| Gyakori | súlyos bőrreakciók ^p , vitiligo ^q , száraz bőr, erythema | súlyos bőrreakciók ^p , alopecia, dermatitis acneiformis, száraz bőr, erythema |
| Nem gyakori | lichenoid keratosis ^r , psoriasis, alopecia, dermatitis, dermatitis acneiformis, ekcéma, a haj színének megváltozása, papula | dermatitis, ekcéma, a haj színének megváltozása, lichenoid keratosis ^r , vitiligo ^q |
| Ritka | toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson szindróma, erythema nodosum | |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | | |
| Gyakori | arthralgia, myositis ^s , musculoskeletalis fájdalom ^t , arthritis ^u , végtagfájdalom | arthralgia, myositis ^s , arthritis ^u , musculoskeletalis fájdalom ^t , végtagfájdalom |
| Nem gyakori | tenosynovitis ^v | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | | |
| Gyakori | | nephritis ^w , akut vesekárosodás |
| Nem gyakori | nephritis ^w | |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | | |
| Nagyon gyakori | fáradtság | fáradtság, asthenia, oedema ^x |
| Gyakori | asthenia, oedema ^x , láz, influenzaszerű betegség, hidegrázás | láz |
| Nem gyakori | | hidegrázás, influenzaszerű betegség |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | | |
| Nagyon gyakori | | emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint |
| Gyakori | emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben, kreatininszint emelkedés a vérben | emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, kreatininszint emelkedés a vérben, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben |
| Nem gyakori | emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett amilázszint, hypercalcaemia | emelkedett amilázszint, hypercalcaemia |

Az alábbi kifejezések a vonatkozó események olyan csoportját képviselik, amelyek nem egy egyedi eseményt, hanem egy egészségi állapotot jellemeznek.

- infúzióval összefüggő reakciók (gyógyszer-túlérzékenység, anaphylaxiás reakció, anaphylactoid reakció, túlérzékenység és citokin felszabadulási szindróma)
- hypothyreosis (myxoedema)
- hypophysitis (hypopituitarismus)

- d. thyreoiditis (autoimmun thyreoiditis és pajzsmirigy betegség)
- e. 1-es típusú diabetes mellitus (diabeteses ketoacidosis)
- f. Guillain-Barré szindróma (axonális neuropathia és demyelinizációs polyneuropathia)
- g. myastheniás szindróma (myasthenia gravis)
- h. uveitis (iritis és iridocyclitis)
- i. pneumonitis (interstitialis tüdőbetegség)
- j. colitis (mikroszkópos colitis és enterocolitis)
- k. hasi fájdalom (hasi diszkomfort érzés, felhasi fájdalom és alhasi fájdalom)
- l. pancreatitis (autoimmun pancreatitis és akut pancreatitis)
- m. hepatitis (autoimmun hepatitis és gyógyszer által kiváltott májkárosodás)
- n. kiütés (erythemás kiütés, follicularis kiütés, generalizált kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, vesicularis kiütés, és genitális kiütés)
- o. pruritus (urticaria, papulosus urticaria, generalizált pruritus és genitális pruritus)
- p. súlyos bőrreakciók (dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, erythema multiforme, exfoliatív kiütés, bőrnecrosis, toxicus bőrkiütés és a következők ≥ 3 . fokozata: acut febrilis neutropeniás dermatosis, véraláfutás, decubitus fekély, psoriasisform dermatitis, gyógyszerkiütés, sárgaság, pemphigoid, pruritus, generalizált pruritus, kiütés, generalizált kiütés, maculo-papulosus kiütés és pustulosus kiütés és bőrlaesus)
- q. vitiligo (a bőr depigmentálódása, a bőr hypopigmentációja és a szemhéj hypopigmentációja)
- r. lichenoid keratosis (lichen planus és lichen sclerosus)
- s. myositis (myalgia, myopathia, polymyalgia rheumatica és rhabdomyolysis)
- t. musculoskeletalis fájdalom (musculoskeletalis diszkomfort érzés, hátfájás, musculoskeletalis merevség, musculoskeletalis mellkasi fájdalom és torticollis)
- u. arthritis (izületi duzzanat, polyarthritis és izületi folyadékgyülem)
- v. tenosynovitis (tendonitis, synovitis és infájdalom)
- w. nephritis (autoimmun nephritis, tubulointerstitialis nephritis és veseelégtelenség, akut veseelégtelenség vagy akut vesekárosodás igazolt nephritisszel, nephrosis szindróma)
- x. oedema (perifériás oedema, generalizált oedema, folyadék túlterhelés, folyadék visszatartás, szemhéj oedema és ajak oedema, arc oedema, localis oedema és periorbitalis oedema)

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokra vonatkozó adatok olyan betegek adatain alapulnak, akik klinikai vizsgálatokban négyféle dózisban (2 mg/tnkg 3 hetente 10 mg/tnkg 2 vagy 3 hetente vagy 200 mg 3 hetente) kaptak pembrolizumabot (lásd 5.1 pont). A mellékhatások kezelésére vonatkozó irányelveket a 4.4 pont tartalmazza.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások (lásd 4.4 pont)

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 162-nél (3,6%) fordult elő pneumonitis, beleértve a 66 betegnél (1,5%) jelentkező 2. fokozatú, a 44 betegnél (1,0%) jelentkező 3. fokozatú, a 9 betegnél (0,2%) jelentkező 4. fokozatú és 6 betegnél (0,1%) jelentkező 5. fokozatú eseteket. A pneumonitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,4 hónap volt (2 nap - 21,3 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 2,0 hónap volt (1 nap - 17,2+ hónap tartományban). A pneumonitis gyakrabban fordult elő a korábban mellkasi irradiációt kapó betegekénél (7,5%), mint azoknál a betegekénél, akik korábban nem kaptak mellkasi irradiációt (3,4%). A pneumonitis 66 betegnél (1,5%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 92 betegnél a pneumonitis rendeződött, 2-nél következményekkel.

Immunrendszerrel összefüggő colitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 74-nél (1,7%) fordult elő colitis, beleértve a 18 betegnél (0,4%) jelentkező 2. fokozatú, a 44 betegnél (1,0%) jelentkező 3. fokozatú, és a 3 betegnél (<0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A colitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,6 hónap volt (7 nap - 16,2 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,2 hónap volt (1 nap - 8,7+ hónap tartományban). A colitis 19 betegnél (0,4%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 64 betegnél a colitis rendeződött.

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 29-nél (0,7%) fordult elő hepatitis, beleértve az 5 betegnél (0,1%) jelentkező 2. fokozatú, a 19 betegnél (0,4%) jelentkező 3. fokozatú és a 3 betegnél (<0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A hepatitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,0 hónap volt (8 nap - 21,4 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,7 hónap volt

(8 nap - 20,9+ hónap tartományban). A hepatitis 9 betegnél (0,2%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 23 betegnél a hepatitis rendeződött.

Immunrendszerrel összefüggő nephritis

A pembrolizumab monoterápiát kapó betegek közül 15-nél (0,3%) fordult elő nephritis, beleértve a 3 betegnél (0,1%) jelentkező 2. fokozatú, a 10 betegnél (0,2%) jelentkező 3. fokozatú és az 1 betegnél (<0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A nephritis megjelenéséig eltelt medián időtartam 4,9 hónap volt (12 nap - 12,8 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,8 hónap volt (10 nap - 10,5+ hónap tartományban). A nephritis 7 betegnél (0,2%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. A nephritis 9 betegnél rendeződött. A pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumabbal kezelt nem laphámsejtes NSCLC-s betegeknél (n = 488) a nephritis (összes fokozatának) előfordulási gyakorisága 1,4% volt, melyből 0,8% volt 3. fokozatú, és 0,4% volt 4. fokozatú.

Immunrendszerrel összefüggő endokrin betegségek

A pembrolizumabot kapó betegek közül 21-nél (0,5%) fordult elő hypophysitis, beleértve a 6 betegnél (0,1%) jelentkező 2. fokozatú, a 12 betegnél (0,3%) jelentkező 3. fokozatú és az 1 betegnél (<0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A hypophysitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,7 hónap volt (1 nap - 17,7 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 3,3 hónap volt (4 nap - 12,7+ hónap tartományban). A hypophysitis 6 betegnél (0,1%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 10 betegnél a hypophysitis rendeződött, 2-nél következményekkel.

A pembrolizumabot kapó betegek közül 145-nél (3,3%) fordult elő hyperthyreosis, beleértve a 36 betegnél (0,8%) jelentkező 2. fokozatú és a 4 betegnél (0,1%) jelentkező 3. fokozatú eseteket. A hyperthyreosis megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (1 nap - 21,9 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 2,0 hónap volt (10 nap - 15,5+ hónap tartományban). A hyperthyreosis 2 betegnél (<0,1%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 110 betegnél (76%) a hyperthyreosis rendeződött, 1-nél következményekkel.

A pembrolizumabot kapó betegek közül 437-nél (9,8%) fordult elő hypothyreosis, beleértve a 313 betegnél (7,1%) jelentkező 2. fokozatú vagy a 7 betegnél (0,2%) jelentkező 3. fokozatú eseteket is. A hypothyreosis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,5 hónap volt (1 nap - 18,9 hónap tartományban). A fennállás időtartama nem érte el a medián értéket (2 nap - 29,9+ hónap tartományban). A hypothyreosis miatt egy betegnél (<0,1%) állították le a pembrolizumab-kezelést. 93 betegnél (21%) a hypothyreosis rendeződött, 6-nál következményekkel. A cHL-ban szenvedő betegeknél (n = 241) a hypothyreosis előfordulási aránya 14,1% volt (minden fokozat), ebből 0,4% 3. fokozatú. A HNSCC-ban szenvedő betegeknél (n = 609) a hypothyreosis előfordulási aránya 15,1% volt (minden fokozat), ebből 0,5% volt 3. fokozatú.

Immunrendszerrel összefüggő cutan mellékhatások

76 (1,7%), pembrolizumabot kapó betegnél immunrendszerrel összefüggő súlyos bőrreakciók fordultak elő, ide értve a 2. fokozatú eseteket 5 (0,1%) betegnél, a 3. fokozatú eseteket 60 (1,4%) betegnél és az 5. fokozatú esetet 1 betegnél (<0,1%). A súlyos bőrreakciók fellépéséig eltelt idő medián értéke 2,5 hónap volt (1 naptól 21,5 hónapig terjedően). A fennállás időtartamának medián értéke 3,0 hónap volt (3 naptól több mint 17,8 hónapig terjedően). Súlyos bőrreakciók miatt 8 (0,2%) betegnél kellett a pembrolizumab adását végleg leállítani. A súlyos bőrreakciók 46 betegnél rendeződtek.

Ritkán SJS és TEN eseteket figyeltek meg, néhány közülük halálos kimenetelű volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Allogén HSCT szövődményei klasszikus Hodgkin-lymphomában

23, korábban pembrolizumab-kezelést kapó, majd allogén HSCT-kezelésben részesülő, cHL-ban szenvedő beteg közül 6 betegnél (26%) lépett fel GVHD, melyek közül egy halálos kimenetelű volt, 2 betegnél (9%) pedig a csökkentett intenzitású kondicionálást követően súlyos venoocclusiv

májbetegség lépett fel, melyek közül egy halálos kimenetelű volt. A 23 beteget az allogén HSCT kezdetétől számítva 5,1 hónapig követték (medián érték) (tartomány: 0-26,2 hónap).

Immunogenitás

A 2 mg/ttkg adagot háromhetente, a 200 mg-ot háromhetente vagy a 10 mg/ttkg adagot két- vagy háromhetente kapó, pembrolizumab monoterápiával kezelt beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a 2034, értékelhető betegből 36-nál (1,8%) mutattak ki a kezelés során kialakult, pembrolizumab elleni antitesteket, melyek közül 9 betegnek (0,4%) voltak pembrolizumab-ellenes neutralizáló antitestjei. Megváltozott farmakokinetikai vagy biztonságossági profilra nem volt bizonyíték a pembrolizumabot kötő vagy neutralizáló antitest termeléssel összefüggésben.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincsenek a pembrolizumab túlادagolására vonatkozó adatok.

Túlادagolás esetén a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek. ATC kód: L01XC18

Hatásmechanizmus

A KEYTRUDA egy olyan humanizált monoklonális antitest, amely a programozott sejthalál-1 (PD-1) receptorhoz kötődik, és megakadályozza annak interakcióját a PD-L1 és PD-L2 ligandokkal. A PD-1 receptor a T- sejt aktivitás negatív regulátora, amely szerepet játszik a T-sejtes immunválasz szabályozásában. A KEYTRUDA azáltal segíti elő a T-sejtes választ, beleértve a tumor elleni választ, hogy gátolja a PD-1 kötődését a PD-L1- és PD-L2 ligandokhoz, amelyek az antigén prezentáló sejteken expresszálódnak, illetve expresszálódhatnak tumorok és egyéb, a tumor mikro környezetben levő sejteken is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Adagolás melanómában és NSCLC-ban szenvedő betegeknél

A 3 hetente adott 2 mg/ttkg, a 3 hetente adott 10 mg/ttkg és a 2 hetente adott 10 mg/ttkg pembrolizumab dózisok hatásait értékelték melanoma vagy korábban már kezelt NSCLC indikációkban végzett klinikai vizsgálatokban. A pembrolizumab hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó dózis/expozíciós összefüggések alapján nincs klinikailag jelentős különbség a melanómában vagy NSCLC-ban szenvedő betegeknél 3 hetente adott 200 mg vagy 2 mg/ttkg adagok között. A javasolt pembrolizumab adag 3 hetente 200 mg.

Melanoma

KEYNOTE-006: Ipilimumab-kezelésben még nem részesült, melanómában szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-006 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, kontrollos, olyan, előrehaladott melanómában szenvedő betegek kezelésével végzett fázis III vizsgálat volt, akik korábban nem kaptak ipilimumab-kezelést. A betegeket (1:1:1 arányban) 2 (n = 279) vagy 3 hetente (n = 277) adott 10 mg/ttkg pembrolizumabra, illetve

3 hetente adott 3 mg/ttkg ipilimumabra (n = 278) randomizálták. A BRAF V600E mutáns melanómában szenvedő betegeknek nem volt követelmény a korábban kapott BRAF-gátló terápia.

A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának igazolódásáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknak a klinikailag stabil betegeknek, akiknél a betegség korábban progrediált. A tumorstátuszt a 12. héten, majd 6 hetente értékelték a 48. hétig, azután pedig 12 hetente.

A vizsgálatban résztvevő 834 beteg 60%-a volt férfi, 44%-a 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 62 év volt [18-89 éves tartomány]) és 98%-uk fehér bőrű volt. A betegek 65%-a volt M1c stádiumban, 9% kórelőzményében szerepelt agyi áttét, 66% korábban nem kapott, 34% korábban kapott egy kezelést. Harmincegy százalékuk volt 1-es ECOG performance státusza, 69%-nál az ECOG performance státusz 0 volt, és 32%-nak volt emelkedett LDH-szintje. 302 betegnél (36%) számoltak be BRAF mutációról. BRAF mutáns tumorban szenvedő betegek közül 139-et (46%) kezelték korábban BRAF inhibitorral.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói a progressziómentes túlélés ([PFS, progression free survival], melyet az integrált radiológiai és onkológiai elemzés [IRO, Integrated Radiology and Oncology Assessment] értékelt a szolid tumorokban hatást mérő kritériumok [RECIST, Response Evaluation criteria in Solid Tumors] 1.1 változata) alapján valamint a teljes túlélés (OS, overall survival) voltak. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az összesített válaszarány (ORR, overall response rate) és a válasz időtartama voltak. A 3. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze ipilimumab kezelésben még nem részesült betegeknek a legalább 21 hónapos követés után elvégzett végső analízisben. A végső analízis alapján a teljes túlélésre (OS) és progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó Kaplan-Meier görbéket az 1. és a 2. ábra mutatja.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-006 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 277 | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 hetente n = 279 | Ipilimumab 3 mg/ttkg 3 hetente n = 278 |
|---|--|--|--|
| Teljes túlélés (OS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 119 (43%) | 122 (44%) | 142 (51%) |
| Relatív hazárd* (95%-os CI) | 0,68 (0,53, 0,86) | 0,68 (0,53, 0,87) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 | < 0,001 | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | Nem került elérésre (24, NA) | Nem került elérésre (22, NA) | 16 (14, 22) |
| Progressziómentes túlélés (PFS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 183 (66%) | 181 (65%) | 202 (73%) |
| Relatív hazárd* (95%-os CI) | 0,61 (0,50, 0,75) | 0,61 (0,50, 0,75) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 | < 0,001 | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 4,1 (2,9, 7,2) | 5,6 (3,4, 8,2) | 2,8 (2,8, 2,9) |
| Legjobb összesített válaszarány | | | |
| Összesített válaszarány (ORR) % (95%-os CI) | 36% (30, 42) | 37% (31, 43) | 13% (10, 18) |
| Teljes válasz % | 13% | 12% | 5% |
| Részleges válasz % | 23% | 25% | 8% |
| Válasz időtartama[‡] | | | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | Nem került elérésre (2,0, 22,8+) | Nem került elérésre (1,8, 22,8+) | Nem került elérésre (1,1+, 23,8+) |
| % folyamatban van a 18. hónapnál | 68% [§] | 71% [§] | 70% [§] |

* Relatív hazárd (a pembrolizumab az ipilimumabbal összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

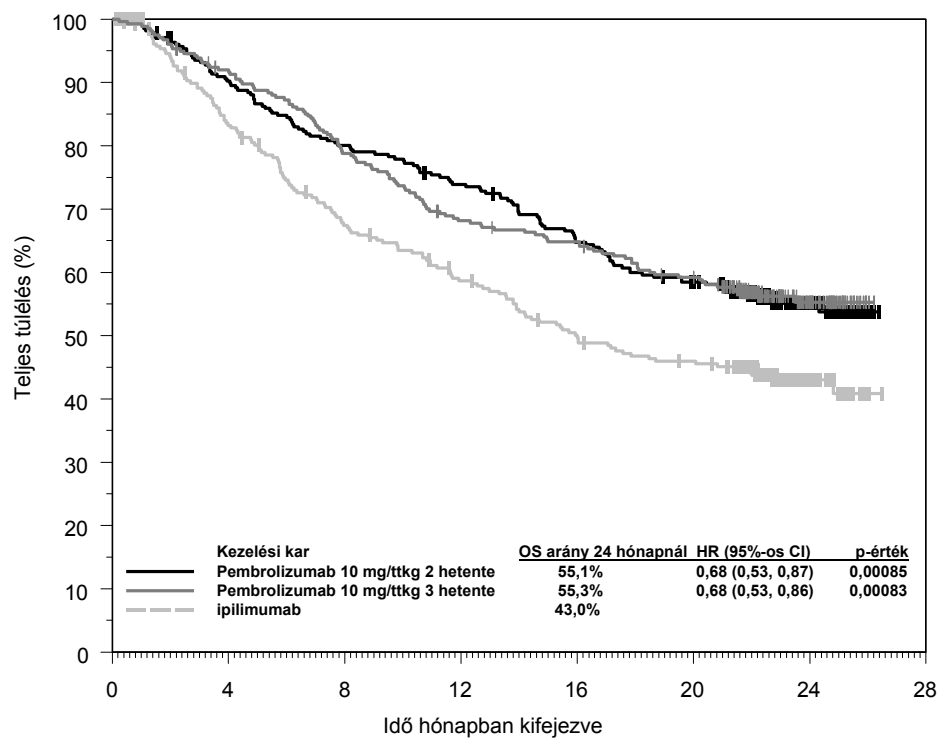
[†] A stratifikált lograng-próba alapján

[‡] A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

[§] A Kaplan-Meier becslések alapján

NA = nem áll rendelkezésre

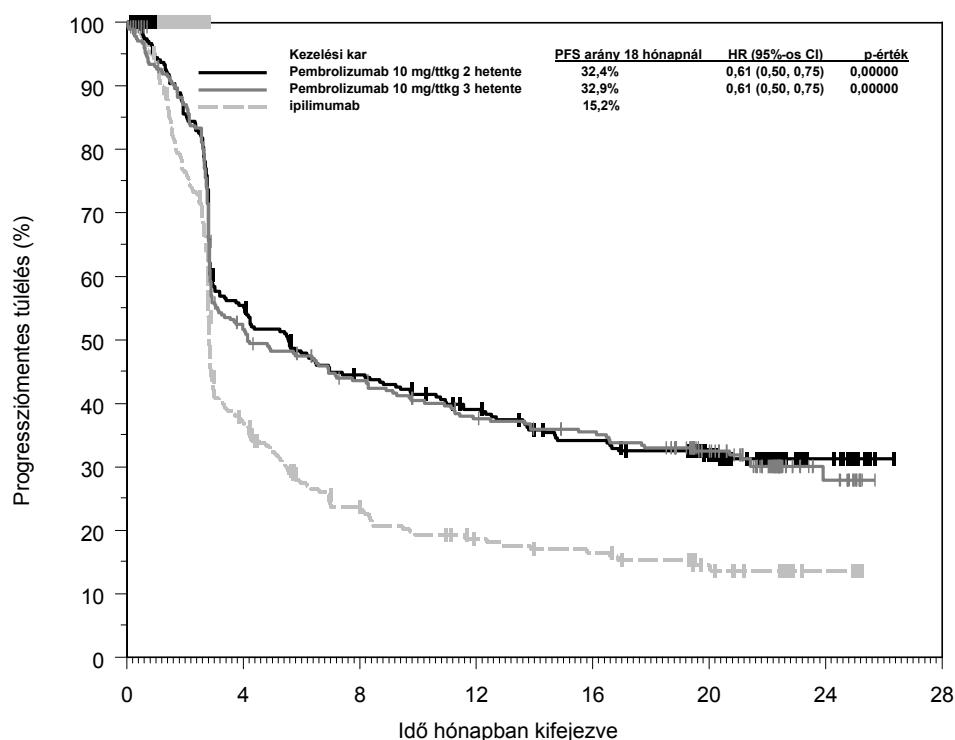
1. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-006 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

| | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 |
|--------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Pembrolizumab 10 mg/100kg 2 hetente: | 279 | 249 | 221 | 202 | 176 | 156 | 44 | 0 |
| Pembrolizumab 10 mg/100kg 3 hetente: | 277 | 251 | 215 | 184 | 174 | 156 | 43 | 0 |
| ipilimumab: | 278 | 213 | 170 | 145 | 122 | 110 | 28 | 0 |

2. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-006 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



| Kockázati csoportba tartozók száma | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 hetente: | 279 | 148 | 116 | 98 | 82 | 52 | 16 | 0 |
| Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente: | 277 | 136 | 111 | 91 | 84 | 60 | 13 | 0 |
| ipilimumab: | 278 | 88 | 48 | 34 | 29 | 16 | 5 | 0 |

KEYNOTE-002: A korábban ipilimumab-kezelésben részesült, melanómában szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-002 multicentrikus, kontrollos, az előrehaladott melanoma kezelésére irányuló vizsgálatban értékelték olyan betegeknél, akik korábban ipilimumab-kezelésben részesültek, és BRAF V600 mutáció pozitivitás esetén BRAF- vagy MEK-gátló kezelést is kaptak. A betegeket (1:1:1 arányban) randomizálták 2 mg/ttkg (n = 180) vagy 10 mg/ttkg (n = 181) 3 hetente adott pembrolizumabra, illetve kemoterápiára (n = 179), ideértve a dakarbazint, a temozolomidot, a karboplatint, a paklitaxelt vagy a karboplatinval kombinált paklitaxelt). Kizárták a vizsgálatból az autoimmun betegségben szenvedő, illetve az immunszuppresszánszt kapó betegeket. További kizárási kritérium volt a korábbi ipilimumab-kezelésből eredő súlyos vagy életveszélyes, 4. fokozatú toxicitásként vagy 3. fokozatú toxicitásként definiált, több mint 12 hétig tartó kortikoszteroid-kezelést igénylő (>10 mg/nap-os prednizon adag vagy ennek megfelelő adag) immunrendszerrel összefüggő mellékhatások; a vizsgálatkor fennálló, korábbi ipilimumab-kezelésből eredő 2. vagy annál súlyosabb fokozatú mellékhatások; az egyéb monoklonális antitestekkel szembeni korábbi súlyos túlérzékenység; a kórelőzményben szereplő pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség; a HIV-, hepatitis B vagy hepatitis C-fertőzés és az ECOG performance státusz \geq 2.

A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának első bizonyítékáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknak a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség korábban progrediált. A tumorstátuszt a 12. héten, majd 6 hetente értékelték a 48. hétig, azt követően pedig 12 hetente. Azok a kemoterápiás kezelésben résztvevő betegek, akiknél független értékeléssel a betegség progresszióját állapították meg a betegség első, tervezett értékelése után, átkerülhettek egy másik karra, és kettős-vak elrendezésben 2 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg pembrolizumabot kaphattak 3 hetente.

A vizsgálatban résztvevő 540 beteg 61%-a férfi, 43%-a 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 62 év [15-89 éves tartomány]) és 98%-a fehér bőrű volt. A betegek nyolcvankét százaléka volt M1c

stádiumban, előrehaladott melanoma kezelésére a betegek 73%-a kapott legalább kettő, 32%-a pedig három vagy több korábbi szisztémás kezelést. Negyvenöt százaléknál volt az 1-es ECOG performance státusz, 40%-nál fordult elő emelkedett LDH-szint, és 23%-nak volt BRAF mutáns tumora.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói a PFS (progression free survival), melyet az IRO (Integrated Radiology and Oncology Assessment) értékelt a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 változata alapján és az OS (overall survival) voltak. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az ORR (overall response rate) és a válasz időtartama voltak. A 4. táblázat a végső analízisben szereplő legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a korábban ipilimumab-kezelésben részesült betegek esetében, a progressziómentes túlélést (PFS) pedig Kaplan-Meier görbe szemlélteti a 3. ábrán. A progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében mindkét pembrolizumab-kar jobbnak bizonyult a kemoterápiánál és a pembrolizumab adagok között nem volt különbség. A végső teljes túlélés (OS) elemzése során nem volt olyan statisztikailag jelentős különbség a pembrolizumab és a kemoterápia között, ahol ne vették volna figyelembe a kezelés váltásának (crossover) potenciálisan zavaró hatásait. A kemoterápiás karra randomizált betegek 55%-a lépett át másik karra, és kapott a továbbiakban pembrolizumabot.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-002 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente n = 180 | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 181 | Kemoterápia n = 179 |
|---|---|--|------------------------|
| Progressziómentes túlélés (PFS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 150 (83%) | 144 (80%) | 172 (96%) |
| Relatív házárd* (95%-os CI) | 0,58 (0,46, 0,73) | 0,47 (0,37, 0,60) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 | < 0,001 | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 2,9 (2,8, 3,8) | 3,0 (2,8, 5,2) | 2,8 (2,6, 2,8) |
| Teljes túlélés (OS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 123 (68%) | 117 (65%) | 128 (72%) |
| Relatív házárd* (95%-os CI) | 0,86 (0,67, 1,10) | 0,74 (0,57, 0,96) | --- |
| p-érték [†] | 0,1173 | 0,0106 [‡] | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 13,4 (11,0, 16,4) | 14,7 (11,3, 19,5) | 11,0 (8,9, 13,8) |
| Legjobb összesített válaszarány | | | |
| Összesített válaszarány (ORR) % (95%-os CI) | 22% (16, 29) | 28% (21, 35) | 5% (2, 9) |
| Teljes válasz % | 3% | 7% | 0% |
| Részleges válasz % | 19% | 20% | 5% |

| Végpont | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente n = 180 | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 181 | Kemoterápia n = 179 |
|---|---|--|------------------------|
| Válasz időtartama[§] | | | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | 22,8 (1,4+, 25,3+) | Nem került elézésre (1,1+, 28,3+) | 6,8 (2,8, 11,3) |
| % folyamatban van a 12 hónapnál | 73% [¶] | 79% [¶] | 0% [¶] |

* Relatív hazard (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

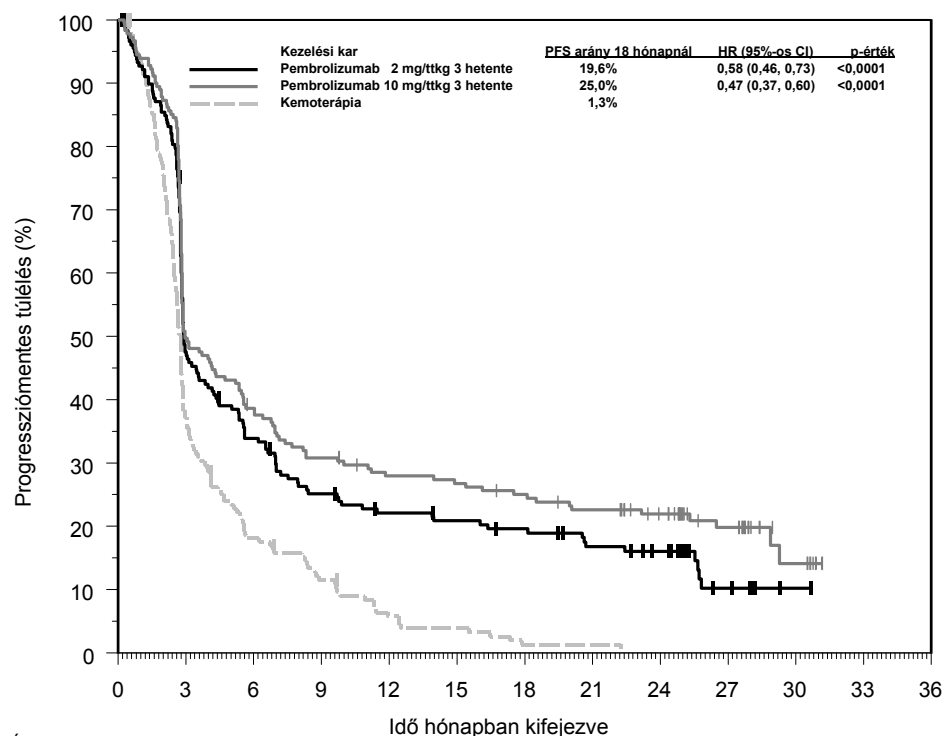
† A stratifikált lograng-próba alapján

‡ Statisztikailag nem szignifikáns a multiplicitásra igazítást követően

§ A végső analízisben a legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

¶ A Kaplan-Meier becslések alapján

3. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-002 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

| | 180 | 59 | 36 | 29 | 19 | 1 | 0 |
|-------------------------------------|-----|----|----|----|----|---|---|
| Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente: | 180 | 59 | 36 | 29 | 19 | 1 | 0 |
| Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente: | 181 | 69 | 48 | 42 | 30 | 5 | 0 |
| Kemoterápia: | 179 | 31 | 9 | 2 | 1 | 0 | 0 |

KEYNOTE-001: A korábban ipilimumabbal kezelt és az ipilimumab-kezelésben még nem részesült melanómában szenvedő betegek bevonásával végzett nyílt vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát az előrehaladott melanómában szenvedő betegek esetében a KEYNOTE-001-es vizsgálatban értékelték, amely egy nem kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat. A hatásosságot 276 betegnél vizsgálták két, meghatározott kohorszból, amelyből az egyikben a korábban ipilimumab-kezelésben részesült (és BRAF V600 mutáció pozitívitás esetén BRAF- vagy MEK-gátlóval is kezelt), a másikban pedig ipilimumab-kezelésben még nem részesült betegek voltak. A betegeket véletlenszerűen választották a 2 mg/ttkg pembrolizumabot 3 hetente vagy a 10 mg/ttkg-ot 3 hetente kapó csoportba. A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának igazolódásáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség korábban progrediált. A kizárás kritériumai hasonlóak voltak a KEYNOTE-002-nél alkalmazottakéhoz.

A 2 mg/ttkg pembrolizumabot kapó 89 beteg közül, akiket korábban ipilimumabbal kezeltek, 53% volt férfi, 33% volt 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 59 év volt [18-88 éves tartomány]). Kettő kivételével valamennyi beteg fehér bőrű volt. Nyolcvannégy százalék volt M1c stádiumban és a betegek 8%-ának a kórtörténetében szerepelt agyi áttét. A betegek 70%-a kapott előrehaladott melanoma kezelésére legalább kettő, és 35%-a pedig három vagy több korábbi szisztémás kezelést. A vizsgálati populáció 13%-ánál jelentettek BRAF mutációkat. Valamennyi BRAF mutáns daganatban szenvedő beteg részesült korábban BRAF-gátló kezelésben.

A 2 mg/ttkg pembrolizumabot kapó 51 beteg közül, akik korábban nem részesültek ipilimumab-kezelésben, 63% volt férfi, 35% volt 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 60 év volt [35-80 éves tartomány]). Egy kivételével valamennyi beteg fehér bőrű volt. Hatvanhárom százalékuk volt M1c stádiumban és a betegek 2%-ának a kórtörténetében szerepelt agyi áttét. Negyvenöt százalék nem kapott korábbi kezelést előrehaladott melanoma ellen. Húsz betegnél (39%) jelentettek BRAF mutációt. A BRAF mutáns daganatokban szenvedő betegek közül 10 (50%) részesült korábban BRAF-gátló kezelésben.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az összesített válaszarány (ORR) volt, amelyet független vizsgálat határozott meg a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok (RECIST) 1.1 változata alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói a betegség kontroll-arány (DCR, disease control rate, beleértve a teljes választ, a részleges választ és a stabil betegséget), a válasz időtartama, a progresszió-mentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak. A tumorválaszt 12 hetes időközönként vizsgálták. Az 5. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze az ipilimumabbal korábban már kezelt vagy korábban nem kezelt, pembrolizumabot kapó betegeknél, egy 2 mg/ttkg-os adag esetében, minden betegnél legalább 30 hónapos követési idő alapján.

5. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-001 vizsgálatban

| Végpont | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél n = 89 | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal nem kezelt betegeknél n = 51 |
|--|---|---|
| Legjobb összesített válaszarány* az IRO alapján[†] | | |
| Összesített válaszarány (ORR) %, (95%-os CI) | 26% (17; 36) | 35% (22; 50) |
| Teljes válasz | 7% | 12% |
| Részleges válasz | 19% | 24% |
| Betegség kontroll-arány (%) [‡] | 48% | 49% |
| Válasz időtartama[§] | | |
| Medián érték hónapban kifejezve (tartomány) | 30,5 (2,8+, 30,6+) | 27,4 (1,6+, 31,8+) |
| % folyamatban van a 24. hónapnál | 75% | 71% |
| Progresszió-mentes túlélés (PFS) | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 4,9 (2,8; 8,3) | 4,7 (2,8; 13,8) |
| Progressziómentes túlélés aránya a 12. hónapnál | 34% | 38% |

| Végpont | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél n = 89 | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal nem kezelt betegeknél n = 51 |
|--|---|---|
| Teljes túlélés (OS) | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 18,9 (11, nem áll rendelkezésre) | 28,0 (14, nem áll rendelkezésre) |
| Teljes túlélési (OS) arány a 24. hónapnál | 44% | 56% |

- * Beleértve azokat a betegeket, akiknek a vizsgálat megkezdésekor független radiológiai vizsgálat által megállapított mérhető betegsége nem volt
- † IRO = Integrált radiológiai és onkológiai értékelés a RECIST 1.1 felhasználásával
- ‡ A stabil betegséget vagy ennél jobb terápiás választ adó legjobb reakció alapján
- § Olyan betegeket alapul véve, akiknél a választ független értékelés erősítette meg, a válasz első feljegyzett dátumától kezdődően; n = 23 a korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél; n = 18 a korábban ipilimumab kezelésben nem részesült betegeknél
- ¶ A Kaplan-Meier becslések alapján

Az eredmények a 10 mg/ttkg pembrolizumabot 3 hetente kapó, korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél (n = 84) illetve az ipilimumabbal korábban nem kezeltéknél (n = 52) hasonlóak voltak azokhoz a betegekéhez, akik 2 mg/ttkg pembrolizumabot kaptak 3 hetente.

Alpopulációs elemzések

BRAF mutáció-státusz melanomában

A végső analízis részeként elvégezték a KEYNOTE-002 alcsoport elemzését a BRAF vad típust (n = 414; 77%) vagy a korábban BRAF-kezelésben részesülő, BRAF mutációt (n = 126; 23%) hordozó betegeknél, ahogyan a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: A BRAF mutációs státuszra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-002 vizsgálatban

| Végpont | BRAF vad típus | | BRAF mutáció korábbi BRAF kezelés mellett | |
|---------------------------------------|---|--------------------------|--|-------------------------|
| | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente (n = 136) | Kemoterápia (n = 137) | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente (n = 44) | Kemoterápia (n = 42) |
| PFS relatív hazard* (95%-os CI) | 0,50 (0,39, 0,66) | --- | 0,79 (0,50, 1,25) | --- |
| OS relatív hazard* (95%-os CI) | 0,78 (0,58, 1,04) | --- | 1,07 (0,64, 1,78) | --- |
| ORR % | 26% | 6% | 9% | 0% |

* Relatív hazard (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A végső analízis részeként elvégezték a KEYNOTE-006 vizsgálat alcsoport elemzését a BRAF vad típust (n = 525; 63%), a korábbi BRAF-kezelés nélküli BRAF mutációt (n = 163; 20%) és korábban BRAF-kezelésben részesülő BRAF mutációt hordozó betegeknél (n = 139; 17%), ahogyan a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat: A BRAF mutációs státuszra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-006 vizsgálatban

| Végpont | BRAF vad típus | | BRAF mutáció korábbi BRAF kezelés nélkül | | BRAF mutáció korábbi BRAF kezelés mellett | |
|---------------------------------|--|----------------------|--|---------------------|--|---------------------|
| | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve) | Ipilimumab (n = 170) | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve) | Ipilimumab (n = 55) | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve) | Ipilimumab (n = 52) |
| PFS relatív hazard* (95%-os CI) | 0,61 (0,49, 0,76) | --- | 0,52 (0,35, 0,78) | --- | 0,76 (0,51, 1,14) | --- |
| OS relatív hazard* (95%-os 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% |

* Relatív hazard (a pembrolizumab az ipilimumabbal összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

PD-L1 státusz melanomában

A végső analízis részeként elvégezték a KEYNOTE-002 alcsoport elemzését PD-L1 pozitív betegeknél (PD-L1-expresszió a tumorsejtek és a tumorasszociált immunsejtek $\geq 1\%$ -ában) a PD-L1 negatívokhoz képest. A PD-L1-expressziót retrospektíven vizsgálták a 22C3 PD-L1-elleni antitesttel végzett immunhisztokémiai vizsgálattal. A PD-L1-expresszió szempontjából értékelhető betegek (79%) közül 69% (n = 294) volt PD-L1 pozitív, és 31% (n = 134) volt PD-L1 negatív. A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredményeket a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-002 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente | Kemoterápia | Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente | Kemoterápia |
|---------------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| | PD-L1 pozitív | | PD-L1 negatív | |
| PFS relatív hazard* (95%-os CI) | 0,55 (0,40, 0,76) | --- | 0,81 (0,50, 1,31) | --- |
| OS relatív hazard* (95%-os CI) | 0,90 (0,63, 1,28) | --- | 1,18 (0,70, 1,99) | --- |
| ORR % | 25% | 4% | 10% | 8% |

* Relatív hazard (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A végső analízis részeként elvégezték a KEYNOTE-006 alcsoport elemzését a PD-L1 pozitív betegeknél (n = 671; 80%) a PD-L1 negatívokkal összehasonlítva (n = 150; 18%). A PD-L1-expresszió szempontjából értékelhető betegek (98%) közül 82% volt PD-L1 pozitív, és 18% volt PD-L1 negatív. A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredményeket a 9. táblázat foglalja össze.

9. táblázat: A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-006 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve) | Ipilimumab | Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve) | Ipilimumab |
|------------------------------------|--|------------|--|------------|
| | PD-L1 pozitív | | PD-L1 negatív | |
| PFS relatív házárd* (95%-os CI) | 0,53 (0,44, 0,65) | --- | 0,87 (0,58, 1,30) | --- |
| OS relatív házárd* (95%-os CI) | 0,63 (0,50, 0,80) | --- | 0,76 (0,48, 1,19) | --- |
| ORR % | 40% | 14% | 24% | 13% |

* Relatív házárd (a pembrolizumab az ipilimumabbal összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

Ocularis melanoma

A 20, KEYNOTE-001-es vizsgálatban résztvevő, ocularis melanomában szenvedő betegnél nem jelentettek objektív választ; 6 betegnél jelentettek stabil betegséget.

NSCLC

KEYNOTE-024: A kezelésben korábban még nem részesült, NSCLC-ban szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollós vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-024 multicentrikus, kontrollós, korábban még nem kezelt, metasztázáló NSCLC kezelésére irányuló vizsgálatban értékelték. A betegeknek PD-L1-expressziójuk volt, $\geq 50\%$ -os PD-L1-et expresszáló tumorsejt arány (TPS) mellett, a PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kittel meghatározva. A betegeket (1:1 arányban) randomizálták 3 hetente 200 mg pembrolizumab adagot kapó csoportba (n = 154) vagy a vizsgáló által meghatározott, platina tartalmú kemoterápiát kapó csoportba (n = 151; ide értve a pemetrexed+karboplatin, pemetrexed+ciszplatin, gemcitabin+ciszplatin, gemcitabin+karboplatin vagy paklitaxel+karboplatin tartalmúakat is. A nem laphámsejtes NSCLC-ban szenvedő betegek fenntartó pemetrexed-kezelést kaphattak). A betegeket elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség progressziójáig kezelték pembrolizumabbal. A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból hasznos volt számára a kezelés. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhettek kezelésben. A vizsgálatból kizárták az EGFR vagy ALK genomikus tumor aberrációval rendelkező betegeket; a kezelést megelőző 2 év alatt szisztémás terápiát igénylő, autoimmun megbetegedésben szenvedőket; az immunszuppressziót igénylő betegségben szenvedőket; vagy azokat, akik a megelőző 26 hétben több mint 30 Gy mellkasi irradiációt kaptak. A tumorstátuszt 9 hetente értékelték. Azok a kemoterápiát kapó betegek, akiknél a betegség progressziója – a független bírálók által – igazolást nyert, átállhattak pembrolizumab-kezelésre.

A KEYNOTE-024 vizsgálat 305 betegének kiindulási jellemzői közé tartozott: 65 év medián életkor (54%-uk 65 éves vagy idősebb); 61%-uk férfi; 82%-uk fehér bőrű, 15%-uk ázsiai, valamint 35%-uknál az ECOG performance státusz 0, és 65%-uknál 1. A betegség jellemzők a következők voltak: laphámrák (18%) és nem laphámsejtes NSCLC (82%); M1 (99%); és agyi metasztázis (9%).

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója a PFS (Progression Free Survival – progressziómentes túlélés) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) állapított meg a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az OS (overall survival – teljes túlélés) és az ORR (overall response rate – összesített válaszadási arány) (a RECIST 1.1 verzióját alapul vevő BICR megállapítása alapján). A 10. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a teljes kezelési szándék szerinti (ITT) populáció vonatkozásában. A PFS és az ORR eredményeket egy időközi analízis során, 11 hónapos medián követési idő mellett jelentették. Az OS eredményeket a végső analízis során, 25 hónapos medián követési idő mellett jelentették.

10. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-024 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 154 | Kemoterápia n = 151 |
|---|--|----------------------------------|
| Progressziómentes túlélés (PFS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 73 (47%) | 116 (77%) |
| Relatív hazard (HR)* (95%-os CI) | 0,50 (0,37, 0,68) | |
| p-érték [†] | <0,001 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 10,3 (6,7, NA) | 6,0 (4,2, 6,2) |
| Teljes túlélés (OS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 73 (47%) | 96 (64%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,63 (0,47, 0,86) | |
| p-érték [†] | 0,002 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 30,0 (18,3, NA) | 14,2 (9,8, 19,0) |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 44 (29%) | 64 (42%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,60 (0,41, 0,89) | |
| p-érték [†] | 0,005 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | Nem került elérésre (NA, NA) | Nem került elérésre (9,4, NA) |
| Legjobb összesített válaszarány | | |
| Összesített válaszarány (ORR) % (95%-os CI) | 45% (37, 53) | 28% (21, 36) |
| Teljes válasz (%) | 4% | 1% |
| Részleges válasz (%) | 41% | 27% |
| Válasz időtartama[‡] | | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | Nem került elérésre (1,9+, 14,5+) | 6,3 (2,1+, 12,6+) |
| % ≥ 6 hónapja folyamatban van | 88% [§] | 59% [¶] |

* Relatív hazard (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[†] A stratifikált lograng-próba alapján

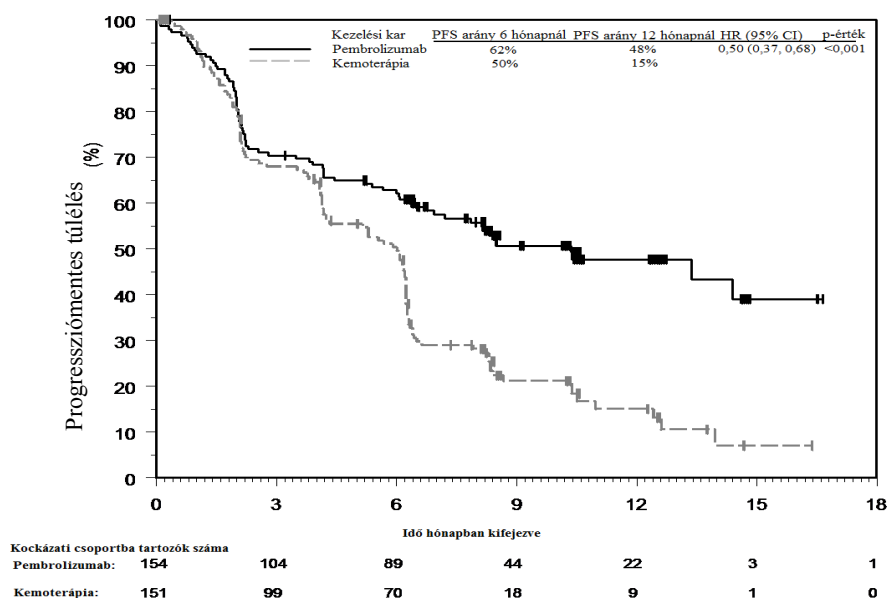
[‡] A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

[§] A Kaplan-Meier becslések alapján; 43, legalább 6 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

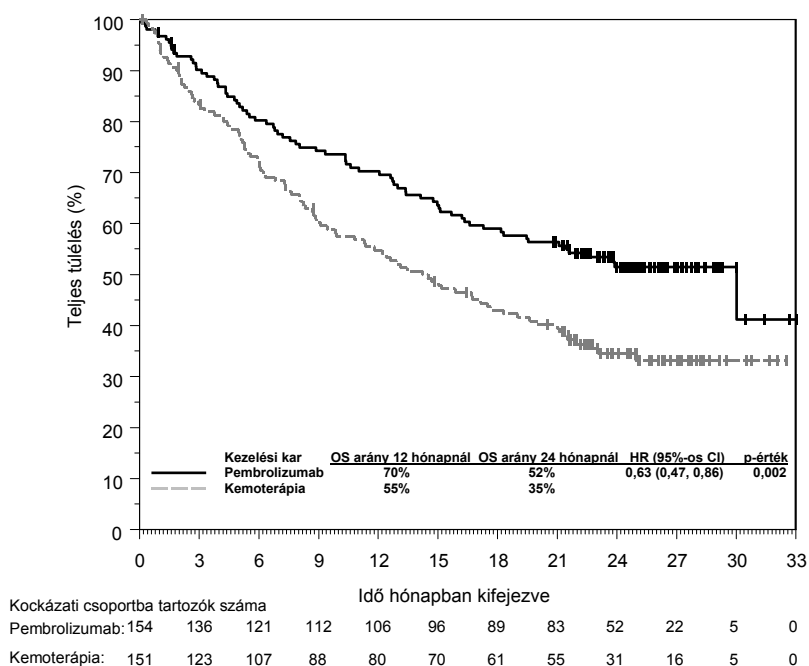
[¶] A Kaplan-Meier becslések alapján; 16, legalább 6 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

NA = nem áll rendelkezésre

4. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-024 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



5. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-024 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



Egy alcsoport elemzésben kis számú, soha nem dohányzó betegnél a pembrolizumab által biztosított csökkent túlélési előnyt figyeltek meg a kemoterápiával összehasonlítva. A betegek kis száma miatt azonban ezekből az adatokból végleges következtetéseket nem lehet levonni.

KEYNOTE-189: A korábban kezelésben nem részesült, nem laphámsejtes NSCLC-ban szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollós, kombinációs kezelést alkalmazó vizsgálat

A pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-189 multicentrikus, randomizált, aktív kontrollós, kettősvak vizsgálatban tanulmányozták. A beválasztás fő kritériuma a metasztatizáló nem laphámsejtes NSCLC volt, valamint az, hogy betegek a metasztatizáló nem laphámsejtes NSCLC-ra korábban nem kaptak szisztémás kezelést, és nem volt EGFR vagy ALK genomikus tumor aberrációjuk. A vizsgálatba nem voltak bevonhatóak azok az autoimmun megbetegedésben szenvedő betegek, akiknek a kezelést megelőző 2 évben szisztémás kezelésre volt szükségük; akik immunszuppressziót igénylő megbetegedésben szenvedtek; vagy a megelőző 26 hétben több mint 30 Gy mellkasi irradiációt kaptak. A betegeket (2:1) arányban randomizálták az alábbi kezelést kapó csoportok egyikébe:

- 3 hetente, 4 cikluson át intravénásan adott 200 mg pembrolizumab 500 mg/m² pemetrexeddel és a vizsgáló döntése alapján 75 mg/m² ciszplatinnal vagy 5 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított karboplatinral, majd ezt követően 3 hetente intravénásan adott 200 mg pembrolizumab és 500 mg/m² pemetrexed (n = 410)
- 3 hetente, 4 cikluson át intravénásan adott placebo 500 mg/m² pemetrexeddel és a vizsgáló döntése alapján 75 mg/m² ciszplatinnal vagy 5 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított karboplatinral, majd ezt követően 3 hetente intravénásan adott placebo és 500 mg/m² pemetrexed (n = 206).

A pembrolizumabbal történő kezelést a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján, a vizsgáló által megállapított betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták. A pembrolizumab alkalmazása a BICR által a RECIST szerint meghatározott betegség progresszió túl is vagy a pemetrexed abbahagyását követően is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyökkel járt számára a kezelés. A 24 hónapos kezelést befejező, vagy teljes választ mutató betegeknél a pembrolizumab-kezelés a betegség progressziójakor újratekinthető volt, és legfeljebb további 1 évig volt folytatható. A tumorstátuszt a 6. héten és a 12. héten, majd ezt követően

9 hetente értékelték. Azoknak a placebót és kemoterápiát kapó betegeknek, akiknél a betegség progressziója – a független bírálók által – igazolást nyert, pembrolizumab-monoterápiát ajánlottak.

A KEYNOTE-189 vizsgálatba bevont 616 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 64 év medián életkor (49%-uk 65 éves vagy idősebb); 59%-uk férfi; 94%-uk fehér bőrű és 3%-uk ázsiai; 43%-uknál az ECOG performance státusz 0, míg 56%-uknál 1 volt; 31%-uk volt PD-L1 negatív (TPS < 1%); és 18%-uk kórtörténetében szerepelt kezelt vagy kezeletlen agyi metasztázis a vizsgálatba történő belépéskor. A placebo plusz kemoterápia karon összesen 67 beteget állítottak át a betegség progressziójakor pembrolizumab monoterápiára, és 18 további beteg kapott következő kezelésként valamilyen immun-ellenőrzőpont gátló készítményt.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (overall survival – teljes túlélés) és a PFS (progression free survival – progressziómentes túlélés) volt (az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) megállapítása szerint, a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján). A másodlagos hatásossági végpont az ORR (overall response rate – összesített válaszadási arány) és a válasz időtartama volt, a BICR megállapítása szerint, a RECIST 1.1 alapján. A medián követési idő 10,5 hónap volt (tartomány: 0,2–20,4 hónap). A 11. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze. A teljes túlélést (OS) és a progressziómentes túlélést (PFS) a Kaplan-Meier görbék szemléltetik a 6. és 7. ábrán.

11. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-189 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab + pemetrexed + platina-tartalmú kemoterápia n = 410 | Placebo + pemetrexed + platina-tartalmú kemoterápia n = 206 |
|---|---|---|
| Teljes túlélés (OS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 127 (31%) | 108 (52%) |
| Relatív házárd* (95%-os CI) | 0,49 (0,38, 0,64) | |
| p-érték [†] | < 0,00001 | |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | Nem került elérésre (NA, NA) | 11,3 (8,7, 15,1) |
| Progressziómentes túlélés (PFS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 244 (60%) | 166 (81%) |
| Relatív házárd* (95%-os CI) | 0,52 (0,43, 0,64) | |
| p-érték [†] | < 0,00001 | |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | 8,8 (7,6, 9,2) | 4,9 (4,7, 5,5) |
| Objektív válaszarány | | |
| ORR [‡] % (95%-os CI) | 48% (43, 53) | 19% (14, 25) |
| Teljes válasz % | 0,5% | 0,5% |
| Részleges válasz % | 47% | 18% |
| p-érték [§] | < 0,0001 | |
| Válasz időtartama | | |
| Medián hónapokban (tartomány) | 11,2 (1,1+, 18,0+) | 7,8 (2,1+, 16,4+) |
| % folyamatban van a ≥ 6 hónapnál [¶] | 81% | 63% |
| % folyamatban van a ≥ 9 hónapnál [¶] | 60% | 44% |

* A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

[†] A stratifikált lograng-próba alapján

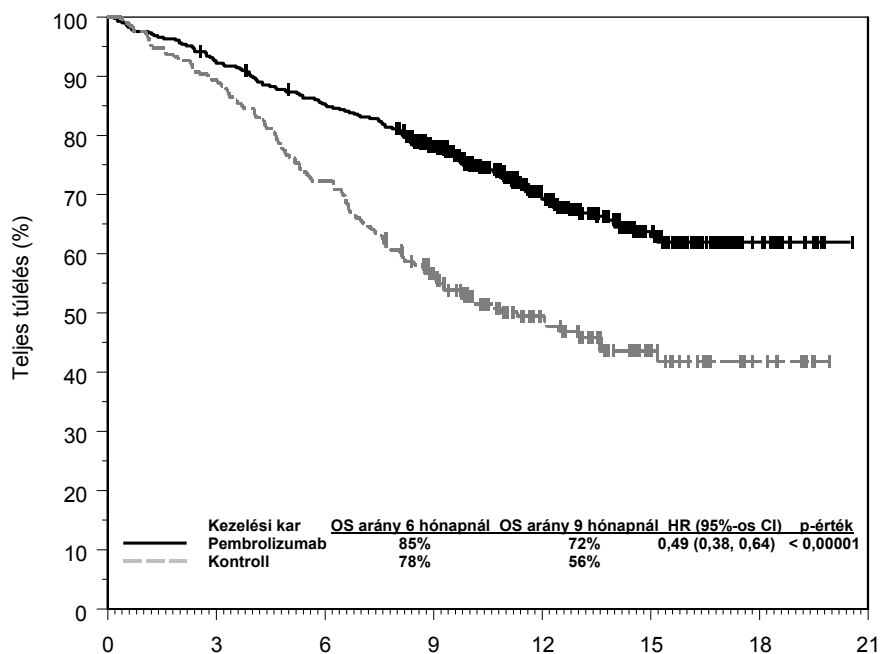
[‡] A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

[§] A Miettinen és Nurminen módszer alapján, a PD-L1 státusz, a platina-tartalmú kemoterápia és a dohányzási státusz alapján stratifikálva

[¶] A Kaplan–Meier becslések alapján

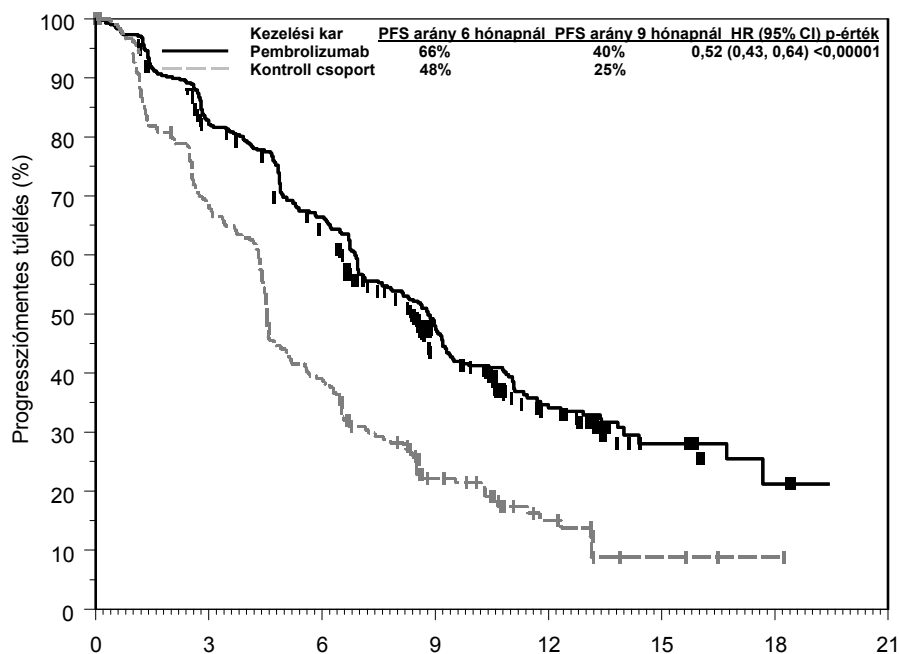
NA = nem értelmezhető

6. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-189 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



| Kockázati csoportba tartozók száma | Idő hónapban kifejezve | | | | | | | |
|------------------------------------|------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 |
| Pembrolizumab: | 410 | 377 | 347 | 278 | 163 | 71 | 18 | 0 |
| Kontroll csoport: | 206 | 183 | 149 | 104 | 59 | 25 | 8 | 0 |

7. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-189 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



| Kockázati csoportba tartozók száma | Idő hónapokban kifejezve | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 |
| Pembrolizumab: | 410 | 322 | 256 | 149 | 60 | 17 | 5 | 0 |
| Kontroll csoport: | 206 | 141 | 80 | 40 | 16 | 3 | 1 | 0 |

A KEYNOTE-189 vizsgálatban elvégeztek egy analízist a PD-L1 TPS <1% arányt mutató betegekkel [pembrolizumab kombináció: n = 127 (31%) vs. kemoterápia: n = 63 (31%)], a TPS 1-49% arányt

mutató betegekkal [pembrolizumab kombináció: n = 128 (31%) vs. kemoterápia: n = 58 (28%)] vagy $\geq 50\%$ arányt mutató betegekkal [pembrolizumab kombináció: n = 132 (32%) vs. kemoterápia: n = 70 (34%)] (lásd 12. táblázat).

12. táblázat: Hatásossági eredmények a PD-L1-expresszió alapján a KEYNOTE-189 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab kombinációs terápia | Kemoterápia | Pembrolizumab kombinációs terápia | Kemoterápia | Pembrolizumab kombinációs terápia | Kemoterápia |
|---|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| | TPS <1% | | TPS 1 - 49% | | TPS $\geq 50\%$ | |
| Teljes túlélés (OS) relatív házárd* (95%-os CI) | 0,59 (0,38, 0,92) | | 0,55 (0,34, 0,90) | | 0,42 (0,26, 0,68) | |
| Progressziómentes túlélés (PFS) relatív házárd* (95%-os CI) | 0,75 (0,53, 1,05) | | 0,55 (0,37, 0,81) | | 0,36 (0,25, 0,52) | |
| Összesített válaszarány (ORR) % | 32% | 14% | 48% | 21% | 61% | 23% |

* Relatív házárd (pembrolizumab kombinációs terápia a kemoterápiához képest) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

Összesen 57, NSCLC-ban szenvedő, ≥ 75 éves beteget vontak be a KEYNOTE-189 vizsgálatba (35-öt a pembrolizumab kombinációs karba és 22-t a kontroll csoportba). A pembrolizumab kombináció és a kemoterápia összehasonlításakor ebben a vizsgálati alcsoportban a következőket jelentették: teljes túlélés (OS) relatív házárd = 2,09 [95%-os CI 0,84, 5,23] és progressziómentes túlélés (PFS) relatív házárd = 1,73 [95%-os CI 0,77, 3,90]. A platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott pembrolizumab hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok mennyisége ebben a betegcsoportban korlátozott.

KEYNOTE-010: A korábban kemoterápiás kezelésben részesült, NSCLC-ban szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-010 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, nyílt, olyan előrehaladott NSCLC-ban szenvedő betegek kezelésével végzett kontrollos vizsgálat volt, akik korábban platina tartalmú kemoterápiás kezelést kaptak. A betegeknek PD-L1-expressziója volt $\geq 1\%$ TPS mellett, a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva). Az EGFR aktiváló mutációval vagy ALK transzlokációval rendelkező betegeknek a pembrolizumab-kezelés előtt a betegségük is progrediált az erre a mutációkra kapott, jóváhagyott terápia mellett. A betegeket (1:1:1 arányban) a progresszió észleléséig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig 3 hetente adott 2 (n = 344) vagy 10 mg/ttkg (n = 346) pembrolizumabra, illetve 3 hetente adott 75 mg/m² (n = 343) docetaxelre randomizálták. A vizsgálatból kizárták az immunszuppressziót igénylő, autoimmun betegségben szenvedő betegeket, illetve azokat, akik a megelőző 26 hétben több mint 30 Gy mellkasi irradiációt kaptak. A tumorstátuszt 9 hetente értékelték.

A populáció kiindulási jellemzői közé tartozott: 63 év medián életkor (42%-uk 65 éves vagy idősebb); 61%-uk férfi; 72%-uk fehér bőrű és 21%-uk ázsiai, valamint 34%-uknál az ECOG performance státusz 0 és 66%-uknál 1. A betegség jellemzők a következők voltak: squamosus (21%) és nem squamosus (70%); M1 (91%); stabil agyi metasztázis (15%) és a mutációk incidenciája az EGFR esetén (8%), illetve az ALK esetén (1%). A korábbi terápia tartalmazott platina alapú doublet kezelést (100%); a betegek egy (69%) illetve kettő vagy több (29%) kezelési sémában részesültek.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói az OS (overall survival – teljes túlélés) és a PFS (progression free survival – progressziómentes túlélés), melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) állapított meg a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az ORR (overall response rate – összesített válaszadási arány) és a válasz időtartama voltak. A 13. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a teljes populáció vonatkozásában (TPS $\geq 1\%$) és a TPS $\geq 50\%$ betegek alcsoportja vonatkozásában; a teljes túlélést (OS) (TPS $\geq 1\%$) pedig Kaplan-Meier görbe szemlélteti a 8. ábrán.

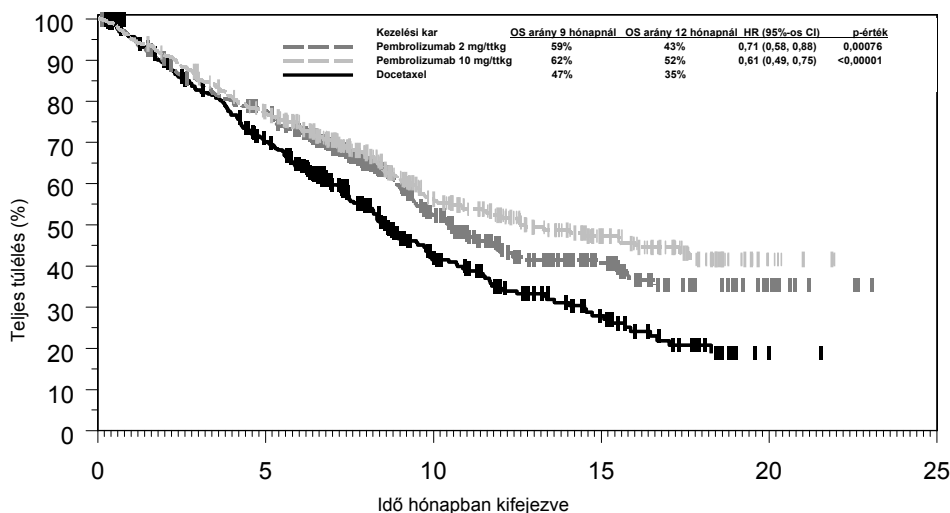
13. táblázat: A 3 hetente adagolt 2 vagy 10 mg/ttkg pembrolizumabra adott válasz a korábban NSCLC-val kezelt betegeknél a KEYNOTE-010 vizsgálatban

| Végpont | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente | 10 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente | 75 mg/m ² docetaxel 3 hetente |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| TPS ≥ 1% | | | |
| Betegek száma | 344 | 346 | 343 |
| Teljes túlélés (OS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 172 (50%) | 156 (45%) | 193 (56%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,71 (0,58; 0,88) | 0,61 (0,49; 0,75) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 [‡] | < 0,001 [‡] | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 10,4 (9,4; 11,9) | 12,7 (10,0; 17,3) | 8,5 (7,5; 9,8) |
| Progressziómentes túlélés (PFS)[§] | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 266 (77%) | 255 (74%) | 257 (75%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,88 (0,73; 1,04) | 0,79 (0,66; 0,94) | --- |
| p-érték [†] | 0,068 | 0,005 | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 3,9 (3,1; 4,1) | 4,0 (2,6; 4,3) | 4,0 (3,1; 4,2) |
| Összesített válaszarány (ORR)[§] | | | |
| ORR % [¶] (95%-os CI) | 18% (14; 23) | 18% (15; 23) | 9% (7; 13) |
| Válasz időtartama^{§,¶,P} | | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (tartomány) | Nem került elérésre (0,7+; 20,1+) | Nem került elérésre (2,1+; 17,8+) | 6,2 (1,4+; 8,8+) |
| % folyamatban van | 73% | 72% | 34% |
| TPS ≥ 50% | | | |
| Betegek száma | 139 | 151 | 152 |
| Teljes túlélés (OS) | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 58 (42%) | 60 (40%) | 86 (57%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,54 (0,38; 0,77) | 0,50 (0,36; 0,70) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 [‡] | < 0,001 [‡] | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 14,9 (10,4; NA) | 17,3 (11,8; NA) | 8,2 (6,4; 10,7) |
| Progressziómentes túlélés (PFS)[§] | | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 89 (64%) | 97 (64%) | 118 (78%) |
| Relatív hazard* (95%-os CI) | 0,58 (0,43; 0,77) | 0,59 (0,45; 0,78) | --- |
| p-érték [†] | < 0,001 [‡] | < 0,001 [‡] | --- |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 5,2 (4,0; 6,5) | 5,2 (4,1; 8,1) | 4,1 (3,6; 4,3) |

| Végpont | 2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente | 10 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente | 75 mg/m ² docetaxel 3 hetente |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| Összesített válaszarány (ORR)[§] | | | |
| ORR % [¶] (95%-os CI) | 30% (23; 39) | 29% (22; 37) | 8% (4; 13) |
| Válasz időtartama^{§, #, B} | | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (tartomány) | Nem került elérésre (0,7+; 16,8+) | Nem került elérésre (2,1+; 17,8+) | 8,1 (2,1+; 8,8+) |
| % folyamatban van | 76% | 75% | 33% |

- * Relatív hazard (a pembrolizumab a docetaxellel összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával
- † A stratifikált lograng-próba alapján
- ‡ Statisztikailag szignifikáns egy előre meghatározott α -szint multicipititás figyelembe vételével
- § Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, blinded independent central review) megállapítva a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján
- ¶ Valamennyi válasz részleges volt
- # A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján
- B Egyenként 30, 31 és 2 beteget foglal magába, akiknek válaszáda legalább 6 hónapja folyamatban van a 2 mg/ttkg pembrolizumab, a 10 mg/ttkg pembrolizumab és a docetaxel karon.
- B Egyenként 22, 24 és 1 beteget foglal magába, akiknek válaszáda legalább 6 hónapja folyamatban van a 2 mg/ttkg pembrolizumab, a 10 mg/ttkg pembrolizumab és a docetaxel karon.

8. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-010 vizsgálatban (PD-L1-expressziójú betegek $\geq 1\%$ tumor arányszámmal, kezelési szándék szerinti populáció)



| Kockázati csoportba tartozók száma | | | | | | |
|------------------------------------|-----|-----|-----|----|----|---|
| Pembrolizumab 2 mg/ttkg: | 344 | 259 | 115 | 49 | 12 | 0 |
| Pembrolizumab 10 mg/ttkg: | 346 | 255 | 124 | 56 | 6 | 0 |
| Docetaxel: | 343 | 212 | 79 | 33 | 1 | 0 |

A hatásossági eredmények hasonlóak voltak a 2 mg/ttkg és a 10 mg/ttkg karon. A teljes túlélés tekintetében a hatásossági eredmények konzisztensek voltak, függetlenül a tumor minta korától (új mintavétel vagy archív minta) a csoportok közötti összehasonlítás alapján.

Alcsoport elemzések során a docetaxel-lel összehasonlítva a pembrolizumab csökkent túléléssel járó előnyét figyelték meg a legalább platina tartalmú kemoterápiában és tirozin-kináz inhibitor kezelésben részesülő, korábban sosem dohányzó, vagy EGFR-aktiváló mutációkat hordozó betegeknél. A betegek kis száma miatt azonban ezekből az adatokból határozott következtetéseket nem lehet levonni.

A pembrolizumab hatásosságát és biztonságosságát PD-L1-et nem expresszáló tumorokban szenvedő betegeknél nem állapították meg.

Klasszikus Hodgkin-lymphoma

KEYNOTE-087 és KEYNOTE-013: Kiújuló vagy nem reagáló klasszikus

Hodgkin-lymphomában (cHL) szenvedő betegekkkel végzett nyílt elrendezésű vizsgálatok

A pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-087 és a KEYNOTE-013 megnevezésű, két multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban, 241, cHL-ban szenvedő beteg bevonásával vizsgálták. E vizsgálatokba olyan betegeket vontak be, akiknél az ASCT és a BV-kezelés sikertelen volt; akik azért nem voltak alkalmasak az ASCT-ra, mert a salvage kemoterápia mellett nem tudtak náluk teljes vagy részleges remissziót elérni és a BV-kezelésük is sikertelen volt; vagy akiknél az ASCT sikertelen volt és nem kaptak BV-kezelést. Öt vizsgálati alany a salvage kemoterápia sikertelenségén kívüli okok miatt nem volt alkalmas az ASCT-ra. Mindkét vizsgálatba a PD-L1-expressziótól függetlenül vontak be betegeket. Egyik vizsgálatba sem voltak bevonhatóak az aktív, nem fertőző pneumonitisben szenvedő, az elmúlt 5 évben (vagy GVHD mellett >5 éve) allogén transzplantáción átesett, az aktív autoimmun betegségben, vagy az immunszuppressziót igénylő megbetegedésben szenvedő betegek. A betegek 3 hetente 200 mg pembrolizumabot (n = 210; KEYNOTE-087) vagy 2 hetente 10 mg/kg pembrolizumabot kaptak (n = 31; KEYNOTE-013) elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség dokumentált progressziójáig.

A KEYNOTE-087 vizsgálat betegeinek kiindulási jellemzői közé tartozott: medián életkor 35 év (9%-uk 65 éves vagy idősebb), 54%-uk férfi, 88%-uk fehér bőrű, valamint 49%-uk ECOG performance státusza volt 0, és 51%-uké 1-es. A cHL kezelésére korábban alkalmazott terápiás próbálkozások középértéke 4 volt (1-től 12-ig terjedő tartományban). Nyolcvanegy százalékuk nem reagált legalább egy korábbi terápiára, ide értve 35%-ukat, akik nem reagáltak az első vonalbeli terápiára. A betegek 61%-a kapott ASCT-t, 38%-uk nem volt alkalmas a transzplantációra, 17%-uk nem kapott korábban brentuximab-vedotint, és a betegek 36%-a kapott korábban sugárterápiát. A betegség altípusainak 80%-a nodularsclerosis, 11%-a kevert sejtes, 4%-a lymphocyt-gazdag és 2%-a lymphocyt depletiós altípus volt.

A KEYNOTE-013 vizsgálat betegeinek kiindulási jellemzői közé tartozott: medián életkor 32 év (7%-uk 65 éves vagy idősebb), 58%-uk férfi, 94%-uk fehér bőrű, valamint 45%-uk ECOG performance státusza volt 0, és 55%-uké 1-es. A cHL kezelésére korábban alkalmazott terápiás próbálkozások középértéke 5 volt (2-től 15-ig terjedő tartományban). Nyolcvanhét százalékuk nem reagált legalább egy korábbi terápiára, ide értve 39%-ukat, akik nem reagáltak az első vonalbeli terápiára. A betegek 74%-a kapott ASCT-t, 26%-uk nem volt alkalmas a transzplantációra, és a betegek 42%-a kapott korábban sugárterápiát. A betegség altípusainak 97%-a nodularsclerosis és 3%-a kevert sejtes altípus volt.

A fő hatásossági mutatókat (ORR és CRR) az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés állapította meg a 2007-es átdolgozott International Working Group (IWG) kritériumai alapján. A másodlagos hatásossági mutatók a válasz időtartama, a PFS és az OS voltak. A válaszokat a KN087 vizsgálatban 12 hetente, míg a KN013 vizsgálatban 8 hetente értékelték, a vizsgálat indulását követő első értékelést pedig a 12. hétre tervezték. A hatásossági eredményeket a 14. táblázat foglalja össze.

14. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-087 és KEYNOTE-013 vizsgálatokban

| | KEYNOTE-087^a | KEYNOTE-013^b |
|---|--|--|
| Végpont | Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 210 | Pembrolizumab 10 mg/kg 2 hetente n = 31 |
| Objektív válaszarány^c | | |
| ORR % (95%-os CI) | 69% (62,3, 75,2) | 58% (39,1, 75,5) |
| Teljes körű remisszió | 22% | 19% |
| Részleges remisszió | 47% | 39% |
| Válasz időtartama^c | | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | 11,1 (0,0+, 11,1) ^d | Nem került elérésre (0,0+, 26,1+) ^e |
| % ≥ 6 hónap időtartammal | 76% ^f | 80% ^g |
| % ≥ 12 hónap időtartammal | --- | 70% ^h |
| A válaszig eltelt idő | | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | 2,8 (2,1, 8,8) ^d | 2,8 (2,4, 8,6) ^e |
| PFS^c | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 70 (33%) | 18 (58%) |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | 11,3 (10,8, Nem került elérésre) | 11,4 (4,9, 27,8) |
| 6 hónapos PFS arány | 72% | 66% |
| 9 hónapos PFS arány | 62% | --- |
| 12 hónapos PFS arány | --- | 48% |
| OS | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 4 (2%) | 4 (13%) |
| 6 hónapos OS arány | 99,5% | 100% |
| 12 hónapos OS arány | 97,6% | 87,1% |

^a 10,1 hónap medián követési idő

^b 28,7 hónap medián követési idő

^c Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés megállapításai szerint a 2007-es átdolgozott International Working Group (IWG) PET CT scan kritériumai alapján

^d A független értékelés alapján választ mutató betegeknél (n = 145)

^e A független értékelés alapján választ mutató betegeknél (n = 18)

^f A Kaplan-Meier becslések alapján; 31, legalább 6 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

^g A Kaplan-Meier becslések alapján; 9, legalább 6 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

^h A Kaplan-Meier becslések alapján; 7, legalább 12 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

Biztonságosság és hatásosság idős betegeknél

A KEYNOTE-087 és KEYNOTE-013 vizsgálatokban összesen 20, ≥65 éves, cHL-ban szenvedő beteget kezeltek pembrolizumabbal. Az e betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott az erre a populációra vonatkozó biztonságossági vagy hatásossági következtetések levonásához.

Urothelialis carcinoma

KEYNOTE-045: Korábban platina-tartalmú kemoterápiát kapó, urothelialis carcinómában szenvedő betegekkkel végzett kontrollós vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-045 vizsgálatban értékelték, mely egy multicentrikus, randomizált (1:1), kontrollós vizsgálat volt, olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinómában szenvedő betegek kezelésére, akiknél a platina-tartalmú kemoterápia adásakor vagy azt követően a betegség progrediált. A betegeknél a lokálisan előrehaladott/metasztatikus betegségükre, vagy neoadjuváns/adjuváns kezelésként első vonalbeli platina-tartalmú kezelést kellett kapniuk, és a terápia befejezését követő 12 hónapon belül

kiújulásnak/progresszióknak kellett igazolódni náluk. A betegeket (1:1) arányban úgy randomizálták, hogy vagy 3 hetente 200 mg KEYTRUDA-t kapjanak (n = 270), vagy a vizsgáló döntése alapján 3 hetente az alábbi intravénásan adott kemoterápiás kezelések valamelyikét kapják (n = 272): paklitaxel 175 mg/m² (n = 84), docetaxel 75 mg/m² (n = 84) vagy vinflunin 320 mg/m² (n = 87). A betegeket elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség progressziójáig kezelték pembrolizumabbal. A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból hasznos volt számára a kezelés. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhettek kezelésben. A vizsgálatból kizárták az autoimmun betegségben szenvedőket, és az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegeket, valamint azokat, akik a metasztázáló urothelialis carcinoma kezelésére korábban több mint 2 vonalban kaptak szisztémás kemoterápiát. A 2-es ECOG performance státuszú betegek hemoglobin értékének ≥ 10 g/dl-nek kellett lennie, nem lehetett májmetasztázisuk, és az ezt megelőző kemoterápiás kezelésük utolsó adagját ≥ 3 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt meg kellett kapniuk. A tumorstátuszt az első adag után 9 hetente, majd az első év folyamán 6 hetente, ezt követően pedig 12 hetente értékelték.

A KEYNOTE-045 vizsgálat 542 randomizált betegének kiindulási jellemzői közé tartozott: 66 év medián életkor (26-88 év között), 58%-uk 65 éves vagy idősebb; 74%-uk férfi; 72%-uk fehér bőrű és 23%-uk ázsiai, valamint 56%-uknál az ECOG performance státusz 1, és 1%-uknál 2 volt, valamint 96%-uk volt M1 és 4%-uk M0 stádiumban. A betegek 87%-ának volt visceralis metasztázisa, ide értve a 34%, májmetasztázisban szenvedő beteget. Nyolcvanhat százalékuk volt elsődleges tumora az alsó traktusban és 14%-nak volt elsődleges tumora a felső traktusban. A betegek 15%-ánál a betegség a korábbi platina-tartalmú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiát követően progresszióba fordult. Huszonegy százalék kapott korábban 2 szisztémás kezelést a metasztázis stádiumban. A betegek 76%-a kapott korábban ciszplatint, 23% karboplatint, és 1%-ot kezeltek egyéb platina-tartalmú terápiával.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (overall survival – teljes túlélés) és a PFS (Progression Free Survival – progressziómentes túlélés) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) állapított meg a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatója az ORR (overall response rate – összesített válaszadási arány) (a RECIST 1.1 verzióját alapul vevő BICR megállapítása alapján), valamint a válasz időtartama volt. A 15. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a teljes kezelési szándék szerinti populációban. Az OS-re vonatkozó Kaplan-Meier görbét a 9. ábra mutatja. A vizsgálat az OS és ORR statisztikailag szignifikáns javulását mutatta ki a pembrolizumabra randomizált betegeknél, a kemoterápiához képest. A PFS vonatkozásában nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a pembrolizumab és a kemoterápia között.

15. táblázat: A 3 hetente adagolt 200 mg pembrolizumabra adott válasz a korábban kemoterápiával kezelt, urothelialis carcinómában szenvedő betegeknél a KEYNOTE-045 vizsgálatban

| Végpont | 200 mg pembrolizumab 3 hetente n = 270 | Kemoterápia n = 272 |
|--|--|------------------------|
| Teljes túlélés (OS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 155 (57%) | 179 (66%) |
| Relatív házárd* (95%-os CI) | 0,73 (0,59, 0,91) | |
| p-érték [†] | 0,002 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 10,3 (8,0, 11,8) | 7,4 (6,1, 8,3) |
| Progressziómentes túlélés (PFS)[‡] | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 218 (81%) | 219 (81%) |
| Relatív házárd* (95%-os CI) | 0,98 (0,81, 1,19) | |
| p-érték [†] | 0,416 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 2,1 (2,0, 2,2) | 3,3 (2,3, 3,5) |
| Összesített válaszarány (ORR)[‡] | | |
| ORR % (95%-os CI) | 21% (16, 27) | 11% (8, 16) |
| p-érték [§] | 0,001 | |
| Teljes válasz | 7% | 3% |
| Részleges válasz | 14% | 8% |
| Stabil betegség | 17% | 34% |
| Válasz időtartama^{¶,¶¶} | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (tartomány) | Nem került elérésre (1,6+, 15,6+) | 4,3 (1,4+, 15,4+) |
| Betegek száma (% [#]) ≥6 hónap időtartammal | 41 (78%) | 7 (40%) |
| Betegek száma (% [#]) ≥12 hónap időtartammal | 14 (68%) | 3 (35%) |

* Relatív házárd (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[†] A stratifikált lograng-próba alapján

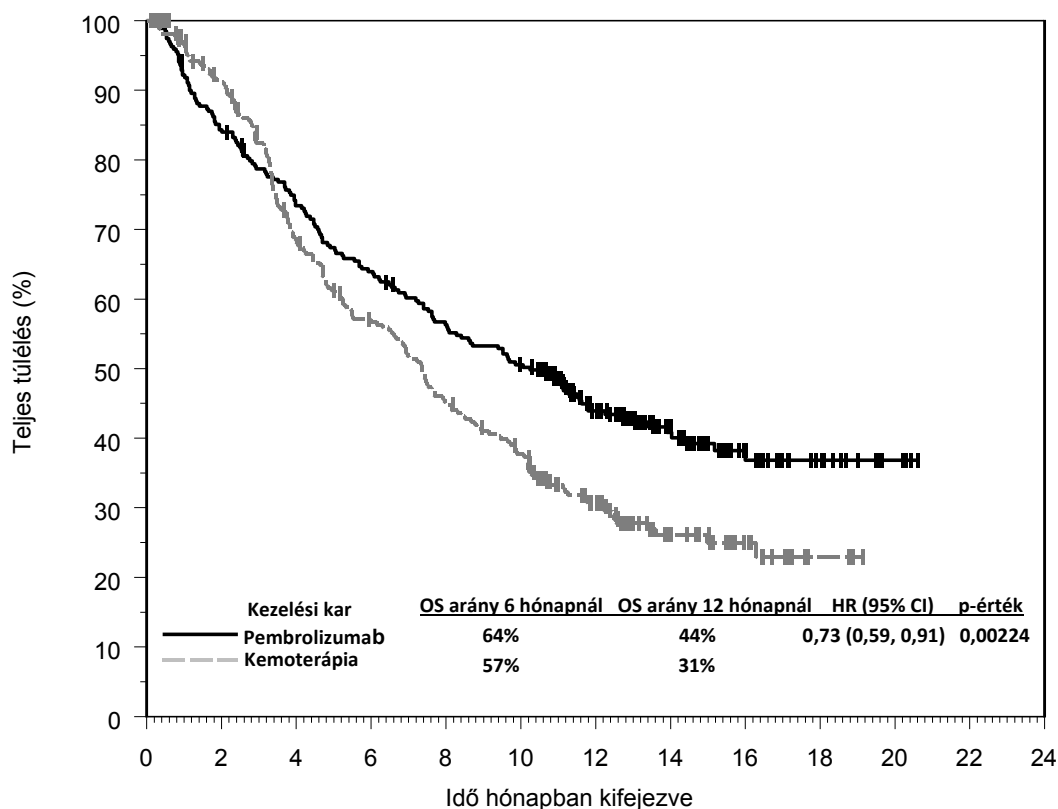
[‡] Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, blinded independent central review) megállapítva a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján

[§] A Miittinen és Nurminen módszer alapján

[¶] A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

[#] A Kaplan-Meier becslések alapján

9. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-045 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



| Kockázati csoportba tartozók száma | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab: | 270 | 226 | 194 | 169 | 147 | 131 | 87 | 54 | 27 | 13 | 4 | 0 | 0 |
| Kemoterápia: | 272 | 232 | 171 | 138 | 109 | 89 | 55 | 27 | 14 | 3 | 0 | 0 | 0 |

A KEYNOTE-045 vizsgálatban elvégeztek egy analízist a <10 CPS PD-L 1 expressziós pontszámú betegekkel [pembrolizumab: n = 186 (69%) vs. kemoterápia: n = 176 (65%)] vagy ≥10 CPS pontszám esetén [pembrolizumab: n = 74 (27%) vs. kemoterápia: n = 90 (33%)] mind a pembrolizumab, mint a kemoterápia kezelési karon (lásd 16. táblázat).

16. táblázat: Teljes túlélés (OS) a PD-L1-expresszió alapján

| PD-L1-expresszió | Pembrolizumab | Kemoterápia | Relatív hazárd* (95%-os CI) |
|------------------|--|-------------|-----------------------------|
| | OS a PD-L1-expresszió alapján | | |
| | Események száma (betegek száma) | | |
| CPS <10 | 106 (186) | 116 (176) | 0,80 (0,61, 1,05) |
| CPS ≥10 | 44 (74) | 60 (90) | 0,57 (0,37, 0,88) |

* Relatív hazárd (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A betegek által jelentett végkimenetelt az EORTC QLQ-C30 életminőség skála alapján értékelték. Az EORTC QLQ-C30 által mért globális egészségi állapot/QoL (quality of life, életminőség) azt mutatta, hogy a pembrolizumabbal kezelt betegeknél hosszabb idő telt el az állapotromlásig a vizsgáló döntése alapján adott kemoterápiával összehasonlítva (HR 0,70; 95%-os CI 0,55-0,90). A 15 hetes követési időszak alatt a pembrolizumabbal kezelt betegek globális egészségi állapota/QoL stabil volt, míg a vizsgáló döntése alapján adott kemoterápiával kezelt betegek globális egészségi állapota/QoL hanyatlást mutatott. Ezeket az eredményeket a nyílt elrendezésű vizsgálat kontextusában kell értelmezni, és ezért körültekintően kell kezelni.

KEYNOTE-052: Urothelialis carcinomában szenvedő, ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlan betegekkel végzett nyílt elrendezésű vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-052 multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő, ciszplatin-tartalmú kemoterápiára alkalmatlan betegek kezelése során. A betegek 3 hetente 200 mg pembrolizumabot kaptak elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség progressziójáig. A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból hasznos volt számára a kezelés. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhettek kezelésben. A vizsgálatból kizárták az autoimmun betegségben szenvedőket, vagy az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegeket. A tumorstátuszt az első adag után 9 hetente, majd az első év folyamán 6 hetente, ezt követően pedig 12 hetente értékelték.

A ciszplatin-tartalmú kemoterápiára alkalmatlan, urothelialis carcinomában szenvedő 370 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 74 év medián életkor (82%-uk 65 éves vagy idősebb); 77%-uk férfi; és 89%-uk fehér bőrű és 7%-uk ázsiai. Nyolcvanhét százalékuk volt M1 és 13%-uk M0 stádiumban. A betegek 85%-ának volt visceralis metasztázisa, ide értve a 21%, májmetasztázisban szenvedő beteget. A ciszplatin-terápiára való alkalmatlanság okai közé a következők tartoztak: a vizsgálatba történő bevonáskor <60 ml/perc kreatinin-clearance szint (50%), ECOG performance státusz 2 (32%), ECOG performance státusz 2 és a vizsgálatba történő bevonáskor <60 ml/perc kreatinin-clearance szint (9%), és egyéb (III. stádiumú szívelégtelenség, 2-es fokozatú vagy ezt meghaladó peripheriás neuropathia és 2-es fokozatú vagy ezt meghaladó halláscsökkenés; 9%). A betegek 90%-a korábban nem kapott kezelést, és 10%-uk kapott korábban adjuváns vagy neoadjuváns platina-alapú kemoterápiát. Nyolcvanegy százaléknak volt elsődleges tumora az alsó traktusban és 19%-nak volt elsődleges tumora a felső traktusban.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az ORR (overall response rate – összesített válaszadási arány) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) állapított meg a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatója a válasz időtartama, a PFS (Progression Free Survival – progressziómentes túlélés), és az OS (overall survival – teljes túlélés) volt. A 17. táblázatban kerültek feltüntetésre a vizsgálati populáció kulcsfontosságú hatásossági mutatói, az összes betegre vonatkozó 11,5 hónapos medián követési idő alapján.

17. táblázat: A 3 hetente adagolt 200 mg pembrolizumabra adott válasz az urothelialis carcinomában szenvedő, ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlan betegekkel végzett KEYNOTE-052 vizsgálatban

| Végpont | n = 370 |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Objektív válaszarány* | |
| ORR %, (95%-os CI) | 29% (24, 34) |
| Betegség kontroll-arány [†] | 47% |
| Teljes válasz | 8% |
| Részleges válasz | 21% |
| Stabil betegség | 18% |
| Válasz időtartama | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | Nem került elérésre (1,4+, 27,9+) |
| % ≥ 6 hónap időtartammal | 82% [‡] |
| A válaszig eltelt idő | |
| Medián érték hónapokban (tartomány) | 2,1 (1,3, 9,0) |
| PFS* | |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | 2,3 (2,1, 3,4) |
| 6 hónapos PFS arány | 34% |
| 12 hónapos PFS arány | 22% |
| OS | |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | 11,0 (10,0, 13,6) |
| 6 hónapos OS arány | 67% |
| 12 hónapos OS arány | 48% |

* Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, blinded independent central review) megállapítva a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján

† A stabil betegséget vagy ennél jobb terápiás választ adó legjobb reakció alapján

‡ A Kaplan-Meier becslések alapján; ide értve 77 beteget, 6 hónapos vagy hosszabb időtartamú válasszal

A KEYNOTE-052 vizsgálatban elvégeztek egy analízist a <10 CPS PD-L 1 expressziós pontszámú betegekkel (n = 251; 68%) vagy ≥10 (n = 110; 30%) (lásd 18. táblázat).

18. táblázat: Összesített válaszarány (ORR) és teljes túlélés (OS) a PD-L1-expresszió alapján

| Végpont | CPS < 10 N = 251 | CPS ≥ 10 N = 110 |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------------|
| Objektív válaszarány* | | |
| ORR %, (95%-os CI) | 21% (16, 26) | 47% (38, 57) |
| OS | | |
| Medián érték hónapokban (95%-os CI) | 10 (8, 12) | 19 (12, Nem került elérésre) |
| 12 hónapos OS arány | 42% | 61% |

* BICR-RECIST 1.1

A KEYNOTE-361 egy folyamatban lévő, fázis III, randomizált, kontrollós, nyílt klinikai vizsgálat, melyben a platina alapú kombinációs kemoterápiával együtt vagy anélkül adott pembrolizumabot hasonlítják össze az első vonalbeli kezelésként adott kemoterápiával, előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél. Egy korai elemzésből származó előzetes adatok a standard kemoterápiával összehasonlítva csökkent túlélési arányt mutattak az olyan, pembrolizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél a daganat CPS < 10 mellett expresszál PD-L1-et.

Egy külső adatmonitorozó bizottság ajánlása alapján a pembrolizumab monoterápiás karra történő bevonást leállították azoknál a betegeknél, akiknél a daganat CPS < 10 mellett expresszáll PD-L1-et. A pembrolizumab monoterápiás karra már csak azokat a betegeket vonják be, akiknél a daganat CPS \geq 10 mellett expresszáll PD-L1-et. Azok a pembrolizumab monoterápiás karra már bevont betegek, akiknél a daganat CPS < 10 mellett expresszáll PD-L1-et, folytathatják a kezelést. A randomizálás a kemoterápiás és a kemoterápia-pembrolizumab karra továbbra is folyamatban van.

Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma (HNSCC)

KEYNOTE-040: Korábban platina-tartalmú kemoterápiával kezelt, HNSCC-s betegeken végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-040 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, nyílt, randomizált, kontrollos vizsgálat volt, és amelyben olyan kiújuló vagy metasztatizáló HNSCC-s betegeket kezeltek, akiknél a kiújuló vagy metasztatizáló HNSCC kezelésére alkalmazott platina-tartalmú kemoterápia adásakor vagy azt követően, illetve indukciós, konkurrens vagy adjuváns terápia részeként adott platina-tartalmú kemoterápiát követően a betegség progrediált, és akik nem voltak alkalmasak a lokális kuratív célú terápiára. A betegeket a PD-L1-expresszió (TPS \geq 50%), a HPV státusz és az ECOG performance státusz alapján stratifikálták, majd (1:1) arányban úgy randomizálták, hogy vagy 3 hetente 200 mg pembrolizumabot kapjanak (n = 247) vagy három standard kezelés valamelyikét kapják (n = 248): hetente egyszer 40 mg/m² metotrexát (n = 64), 3 hetente egyszer 75 mg/m² docetaxel (n = 99) vagy 400 mg/m² telítő adag cetuximab, majd hetente egyszer 250 mg/m² cetuximab (n = 71). A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyös volt számára a kezelés. A vizsgálatból kizárták az aktív autoimmun betegségben szenvedőket, akiknek a kezelést megelőző 2 éven belül szisztémás terápiára volt szükségük, az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegeket, valamint azokat, akik a kiújuló és/vagy metasztatizáló HNSCC kezelésére korábban legalább 3 vonalban kaptak szisztémás terápiát. A tumorstátuszt 24 hónapig értékelték, az első adag után 9 hét múlva, majd az első év folyamán 6 hetente, ezt követően pedig 9 hetente.

A KEYNOTE-040 vizsgálatban a 495 beteg közül 129-nek (26%) volt olyan daganata, amely a PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kittal meghatározva \geq 50%-os TPS mellett expresszáll PD-L1-et. A 129 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 62 év medián életkor (40%-uk 65 éves vagy idősebb); 81%-uk férfi; 78%-uk fehér bőrű, 11%-uk ázsiai és 2%-uk fekete bőrű; valamint 23%-uknál az ECOG performance státusz 0, illetve 77%-uknál az ECOG performance státusz 1, 19%-uknak pedig HPV-pozitív daganata volt. A betegek 67%-ánál a betegség M1 stádiumú volt, és többségüknek a betegség IV. stádiumú volt (IV stádium: 32%, IVa stádium: 14%, IVb stádium: 4%, és IVc stádium: 44%). A betegek 16%-ánál a betegség a korábbi platina-tartalmú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiát követően progrediált, és 84% kapott korábban 1-2 szisztémás kezelést a metasztatikus stádiumban a betegségre.

Az elsődleges hatásossági mutató az OS volt az ITT populációban. A kezdeti elemzés 0,82-os (95%-os CI: 0,67; 1,01) OS-t eredményezett 0,0316-es egyoldali p-értékkel. A pembrolizumab melletti medián OS 8,4 hónap volt, szemben a standard kezelés melletti 7,1 hónappal. A 19. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a \geq 50%-os TPS populációban. A \geq 50%-os TPS populációban az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier görbét a 10. ábra mutatja.

19. táblázat: A 3 hetente adagolt 200 mg pembrolizumab hatásossága a korábban platina-tartalmú kemoterápiával kezelt, HNSCC-s, $\geq 50\%$ -os TPS betegekkel végzett KEYNOTE-040 vizsgálatban

| Végpont | Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 64 | Standard kezelés* n = 65 |
|---|---|-----------------------------|
| Teljes túlélés (OS) | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 41 (64) | 56 (86) |
| Relatív házár [†] (95%-os CI) | 0,53 (0,35, 0,81) | |
| p-érték [‡] | 0,001 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 11,6 (8,3 19,5) | 6,6 (4,8 9,2) |
| Progressziómentes túlélés (PFS)[§] | | |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 52 (81) | 58 (89) |
| Relatív házár [†] (95%-os CI) | 0,58 (0,39; 0,86) | |
| p-érték [‡] | 0,003 | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 3,5 (2,1; 6,3) | 2,1 (2,0; 2,4) |
| 6 hónapos (%) arány (95%-os CI) | 40,1 (28,1; 51,9) | 17,1 (8,8; 27,7) |
| Összesített válaszarány (ORR)[§] | | |
| ORR% (95%-os CI) | 26,6 (16,3; 39,1) | 9,2 (3,5; 19,0) |
| p-érték [¶] | 0,0009 | |
| Teljes válasz | 5% | 2% |
| Részleges válasz | 22% | 8% |
| Stabil betegség | 23% | 23% |
| Válasz időtartama^{§,#} | | |
| Medián érték hónapokban kifejezve (tartomány) | Nem érte el (2,7 13,8+) | 6,9 (4,2; 18,8) |
| Betegek száma (% ^b) ≥ 6 hónap időtartammal | 9 (66) | 2 (50) |

* Metotrexát, docetaxel vagy cetuximab

[†] Relatív házár (a pembrolizumab a standard kezeléssel összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[‡] Egyoldalas p-érték a longrang próba alapján

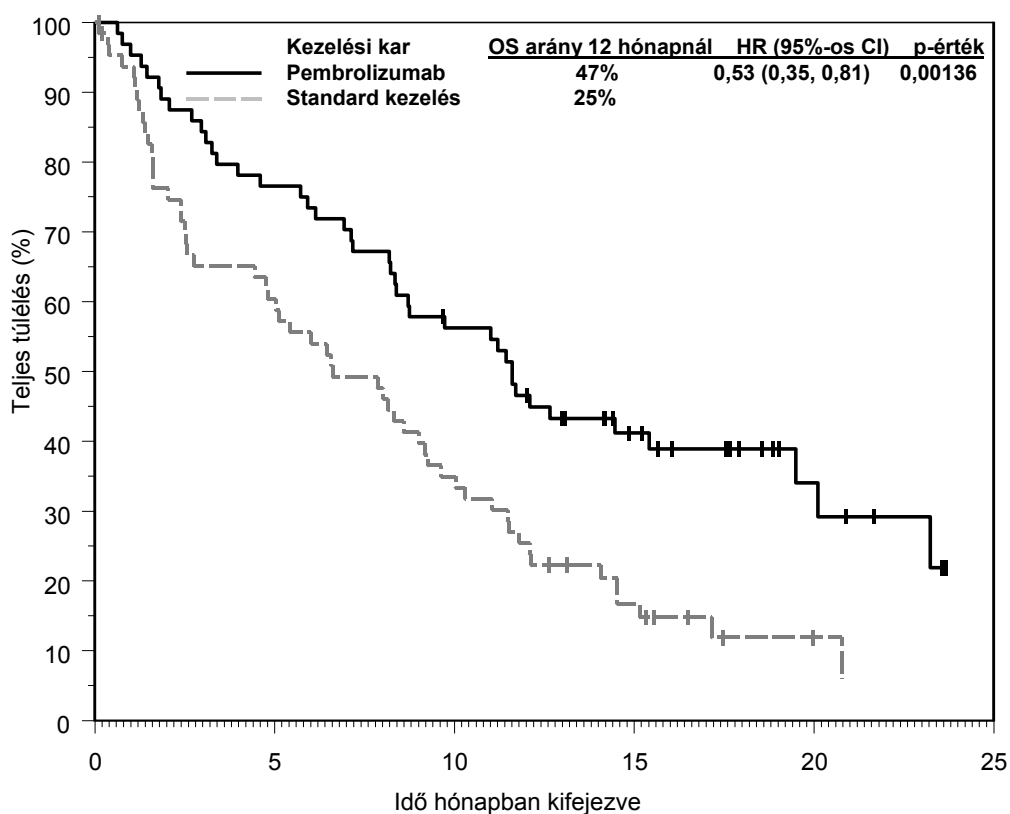
[§] Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, blinded independent central review) megállapítva a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verziója alapján

[¶] A Miettinen és Nurminen módszer alapján

[#] A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

^b A Kaplan–Meier becslések alapján

10. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-040 vizsgálat (TPS ≥ 50%) PD-L1-expressziót mutató betegeinél



| Kockázati csoportba tartozók száma | | | | | | |
|------------------------------------|----|----|----|----|---|---|
| Pembrolizumab: | 64 | 49 | 35 | 19 | 7 | 1 |
| Standard kezelés: | 65 | 38 | 22 | 9 | 2 | 0 |

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a pembrolizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a rosszindulatú daganatok (kivéve az idegrendszer, a vérképző- és nyirokszövetek) kategóriájába tartozó valamennyi betegség kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pembrolizumab farmakokinetikai tulajdonságait 2993, olyan metasztatizáló vagy nem reszekábilis melanómában, NSCLC-ban vagy karcinómában szenvedő betegnél vizsgálták, akik 2 hetente 1 és 10 mg/ttkg, 3 hetente 2 és 10 mg/ttkg vagy 3 hetente 200 mg közötti dózist kaptak.

Felszívódás

A pembrolizumab intravénásan kerül beadásra, így a biohasznosulása azonnali és teljes mértékű.

Eloszlás

A korlátozott extravascularis eloszlásnak megfelelően a pembrolizumab eloszlásának mértéke a dinamikus egyensúlyi állapotban kicsi (~6,0 l; CV: 20%). Ahogyan az egy antitesttől várható, a pembrolizumab nem kötődik specifikusan a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A pembrolizumab nem-specifikus útvonalon katabolizálódik; clearance-éhez a metabolizmus nem járul hozzá.

Elimináció

A pembrolizumab szisztémás clearance-e (CL) hozzávetőleg 23%-kal alacsonyabb (geometriai átlag, napi 195 ml [CV%: 40%]) a dinamikus egyensúlyi állapotban elért legnagyobb változás után, mint az első dózis esetén (napi 252 ml [CV%: 37%]); a CL ilyen mértékű időbeli csökkenése nem tekinthető klinikailag jelentősnek. A terminális felezési idő geometriai átlagértéke (CV%) dinamikus egyensúlyi állapotban 22 nap (32%).

Linearitás/nem-linearitás

A pembrolizumab expozíció csúcskoncentrációival (C_{max}) vagy a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területtel (AUC) kifejezve dózisarányosan emelkedett a hatásossági dózistartományon belül. A pembrolizumab dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációit 16 hétig tartó, 3 hetente ismételt adagoláskor érték el, és a szisztémás akkumuláció 2,1-szeres volt. A platókoncentrációk (C_{min}) medián értéke dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 22 µg/ml volt 3 hetente adott 2 mg/ttkg dózis és 29 µg/ml 3 hetente adott 200 mg dózis esetén. A koncentrációs időgörbe alatti medián terület dinamikus egyensúlyi állapotban 3 hét után ($AUC_{0-3 \text{ hét}}$) 794 µg·nap/ml volt 3 hetente adott 2 mg/ttkg dózis, és 1053 µg·nap/ml volt 3 hetente adott 200 mg dózis esetén.

Klasszikus HL-ban szenvedő betegeknek 3 hetente adott 200 mg pembrolizumab alkalmazását követően a dinamikus egyensúlyi állapotban megfigyelt medián C_{min} legfeljebb 40%-kal volt magasabb, mint az ugyanezzel a dózissal kezelt egyéb tumorfajták esetén, azonban a minimális koncentrációk tartománya hasonló volt. A medián C_{max} -ot illetően nincs érdemi különbség a cHL és egyéb tumorfajták között. A cHL és az egyéb tumorfajták vonatkozásában elérhető biztonságossági adatok alapján ezek a különbségek klinikailag nem jelentősek.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a különböző kovariánsok hatását a pembrolizumab farmakokinetikájára. Az alábbi tényezőknek nem volt klinikailag jelentős hatásuk a pembrolizumab clearance-ére: életkor (15-94 éves tartomány), nem, rassz, nyelhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás, enyhe májkárosodás, illetve tumorterhelés. A testtömeg és a clearance közötti összefüggés vagy a fix dózisz, vagy a testtömeg alapján történő adagolást támasztja alá az expozíció kielégítő és hasonló szabályozása érdekében.

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a vesekárosodás pembrolizumab clearance-ére gyakorolt hatását a normál vesefunkciójú betegekhez képest. Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket a pembrolizumab clearance-ében a normál vesefunkciójú betegekhez képest. A pembrolizumabot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (az Amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet májműködési zavarra vonatkozó kritériumai alapján meghatározva) populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a májkárosodás pembrolizumab clearance-ére gyakorolt hatását a normál májfunkciójú betegekhez képest. Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket a pembrolizumab clearance-ében a normál májfunkciójú betegekhez képest. A pembrolizumabot nem vizsgálták közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A pembrolizumab biztonságosságát egy 1 hónapos és egy 6 hónapos ismételt adagolású toxicitási vizsgálatban értékelték cynomolgus majmokkal, amelyek intravénásan 6, 40 vagy 200 mg/ttkg adagot kaptak hetente egyszer az egyhónapos vizsgálatban, és kéthetente egyszer a hathónapos vizsgálatban, amelyet egy 4 hónapos kezelésmentes időszak követett. Toxikológiai jelentős eredményt nem figyeltek meg, illetve a „mellékhatást még nem okozó szint” (NOAEL, no observed adverse effect level) mindkét vizsgálatban ≥ 200 mg/ttkg volt, amely a 10 mg/ttkg-os adag mellett megfigyelt humán

expozió 19-szeresét, valamint a 2 mg/ttkg-os adag mellett megfigyelt humán expozió 94-szeresét eredményezte. A NOAEL expozió többszörözödése a 200 mg-os humán dózishoz viszonyítva 74-szeres volt.

Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a pembrolizumabbal. A PD-1/PD-L1 útvonalról azt gondolják, hogy szerepe van a magzattal szembeni tolerancia fenntartásában a terhesség alatt. Murin terhességi modelleken kimutatták, hogy a PD-L1 jelátvitel gátlása zavarja a magzattal szembeni toleranciát és a magzatvesztés emelkedését eredményezi.

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek állatokon a pembrolizumabbal. A majmokon végzett 1 hónapos és 6 hónapos ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatok nem mutattak ki számottevő hatásokat a hím és nőstény reprodukciós szervekben. Az ezekben a vizsgálatokban szereplő állatok közül azonban sok nem volt szexuálisan érett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Szacharóz
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban említetteket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
2 év.

Az infúzió elkészítését követően

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. A hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA hígítást követő kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C között tárolva 24 órán át igazolt. Ebből a 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjenek.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml, 100 mg pembrolizumabot tartalmazó koncentrátum, 10 ml-es I. típusú üvegből készült, átlátszó injekciós üvegben, szürke, bevont klórbutil dugóval és alumínium zárókupakkal, sötétkék színű lepattintható tetővel.

Minden dobozban egy injekciós üveg van.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az infúzió elkészítése és beadása

- Ne rázza fel az injekciós üveget!
- Várjon, amíg az injekciós üveg szobahőmérsékletűre (legfeljebb 25°C) melegszik.
- Hígítás előtt az oldatot tartalmazó injekciós üveg legfeljebb 24 órán át tárolható hűtés nélkül (legfeljebb 25°C-on).
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. A koncentrátum áttetsző - enyhén opaleszkáló, színtelen - halványárga oldat. Ha látható részecskéket észlel, semmisítse meg az injekciós üveget.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű, legfeljebb 4 ml (100 mg) koncentrátumot, és töltsé át a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-kloridot vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükózt tartalmazó infúziós zsákba a hígított oldat elkészítéséhez. A végleges koncentrációnak 1 és 10 mg/ml között kell lennie. Minden injekciós üveg 0,25 ml többlet töltetet tartalmaz (teljes úrtartalom 4,25 ml injekciós üvegenként) annak érdekében, hogy 4 ml koncentrátum legyen kinyerhető injekciós üvegenként. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
- Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. A hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA hígítást követő kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C között tárolva 24 órán át igazolt. Ebből a 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjenek. Intravénásan, 30 perc alatt adja be az infúziós oldatot steril, pirogén-mentes, alacsony proteinkötésű 0,2-5 µm-es, beépített vagy kiegészítő szűrővel ellátott infúziós szerelék alkalmazva.
- Nem szabad egy időben, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, más gyógyszerekkel együtt alkalmazni.
- A KEYTRUDA egyszeri alkalmazásra való. Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1024/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. július 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland (MD) 21703
Amerikai Egyesült Államok (USA)

Boehringer Ingelheim (BIB)
Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30, Heist-op-den-Berg
B-2220, Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A KEYTRUDA bevezetése előtt valamennyi tagállamban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módját, valamint a program bármely egyéb szempontját.

Az oktatási program célja az orvosok figyelmének fokozott felhívása a potenciálisan előforduló, a KEYTRUDA alkalmazásával kapcsolatos:

- immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokra,
- infúzióval összefüggő reakciókra,

és a kezelésük módjára, valamint a betegek és/vagy gondozók fokozott figyelemfelhívása azokra a jelekre és tünetekre, amelyek ezeknek a mellékhatásoknak korai felismerését/azonosítását teszik lehetővé.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy minden tagállamban, ahol a KEYTRUDA-t forgalmazzák, minden olyan egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan a KEYTRUDA-t felírja, illetve alkalmazza, el tudja érni/megkapja a következő oktatási csomagot:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegeknek szóló oktatóanyag

Az orvosoknak szóló oktatóanyagnak tartalmaznia kell:

- az alkalmazási előírást
- a gyakori kérdéseket tartalmazó tájékoztató füzetet egészségügyi szakemberek részére

A gyakori kérdéseket tartalmazó, egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató füzetnek az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

A fontos, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások és tünetek felsorolása, beleértve az óvintézkedéseket és a kezelést is, az alkalmazási előírás 4.4 pontja szerint:

- Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások
 - Pneumonitis
 - Colitis
 - Hepatitis
 - Nephritis
 - Súlyos endokrin betegségek, beleértve a hypophysitist (beleértve a hypopituitarismust és a másodlagos mellékvese-elégtelenséget), az 1-es típusú diabetes mellitust, a diabeteses ketoacidosist, a hypothyreosist, a hyperthyreosist és a thyreoiditist is
 - Súlyos bőrreakciók, ideértve a Stevens–Johnson szindrómát (SJS) és a toxicus epidermalis necrolysist (TEN) is
 - Egyéb, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások, beleértve:
 - az uveitist, a myositist, a myocarditist, a pancreatitist, a Guillain-Barré szindrómát, és a transzplantált szerv rejectióját a donorszerv-transzplantáltak pembrolizumab-kezelését követően, az encephalitist, a sarcoidosist
 - az allogén őssejt-transzplantáció (SCT) komplikációinak potenciális kockázatát – ide értve a graft-versus-host betegséget (GVHD) – olyan betegeknél, akik korábban malignus hematológiai betegségek kezelésére pembrolizumabot kaptak, vagy a pembrolizumab-kezelést követően olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében allogén SCT szerepel.
 - Infúzióval kapcsolatos reakciók.
- Annak részletezése, hogyan kell megfelelő monitorozással és kezeléssel minimalizálni a biztonságossági aggályokat
 - Emlékeztető a Betegeknek szóló tájékoztató füzet és Betegkártya átadásáról.

A betegeknek szóló oktatóanyagnak tartalmaznia kell:

- a Betegeknek szóló tájékoztató füzetet
- a Betegkártyát

A Betegeknek szóló tájékoztató füzetnek és a Betegkártyának az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások fő jeleinek és tüneteinek leírása, és a kezelőorvos azonnali értesítésének jelentősége a tünetek megjelenésekor
- Annak fontossága, hogy a beteg ne kísérelje meg önmaga kezelni bármelyik tünetét előzetes orvosi konzultáció nélkül
- Annak fontossága, hogy a beteg mindig magával vigye a betegkártyát, és minden orvosi vizit során (a gyógyszer felíró orvos kivételével) bemutassa azt az orvosnak (pl. sürgősségi ellátást végző orvosok).

A kártya emlékezteti a beteget azokra a fő tünetekre, amelyeket azonnal jelenteni kell a kezelőorvosnak vagy a gondozást végző egészségügyi szakembernek. Szerepel rajta hely a kezelőorvos elérhetőségének feljegyzésére és a többi orvosnak szánt figyelmeztetés, miszerint a beteget KEYTRUDA-val kezelik.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

| Leírás | Lejárat napja |
|---|----------------------|
| 1. Forgalomba hozatalt követő hatásossági vizsgálatok: A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges vizsgálati jelentést a P087 vizsgálatról (fázis II klinikai vizsgálat az MK-3475 (pembrolizumab) alkalmazásával, kiújuló vagy nem reagáló (R/R) klasszikus Hodgkin-lymphomában (cHL) szenvedő betegeknél – Végleges vizsgálati jelentés) | 2021. III. negyedév |
| 2. Forgalomba hozatalt követő hatásossági vizsgálatok: A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges vizsgálati jelentést a P013 vizsgálatról (több kohorszos, fázis Ib vizsgálat az MK-3475 (pembrolizumab) malignus hematológiai betegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásával – Végleges vizsgálati jelentés) | 2019. I. negyedév |
| 3. Forgalomba hozatalt követő hatásossági vizsgálatok: A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges vizsgálati jelentést a P204 vizsgálatról (randomizált, nyílt elrendezésű, fázis III klinikai vizsgálat kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél, a pembrolizumab és a brentuximab-vedotin összehasonlításával – Végleges vizsgálati jelentés) | 2021. II. negyedév |

| Leírás | Lejárt napja |
|---|---|
| <p>4. A pembrolizumab hatásosságának jelzéséhez használt biomarkerek prediktív értékének további tanulmányozása szükséges, különösképp:</p> <p>Az immunhisztokémiailag igazolt PD-L1-expresszió státuszon kívül további, a pembrolizumab hatásosságára prediktív biomarkerek (pl. PD-L2, RNS jellemzők, stb.) vizsgálata szükséges, a PD-L1 expresszió mintázatára vonatkozó, a folyamatban lévő NSCLC vizsgálatokból (P001, P010, P024 és P042) és az urothelialis carcinoma vizsgálatokból (KN045, KN052) és a HNSCC vizsgálatból (KN040) származó további információval együtt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teljes exom szekvenálást és/vagy RNSseq-et (pl.: Nanostring RNS gén jellemzőit) alkalmazó genom analízisek • PD-L2 immunhisztokémiai festődése • Adatok az RNS és proteomikus szérum profilozásról | <p>2020. II. negyedév 2019. II. negyedév 2021. IV. negyedév</p> |
| <p>5. Forgalomba hozatalt követő hatásossági vizsgálat: A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges vizsgálati jelentést a P045 vizsgálatról: kiújuló vagy progresszív, metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő betegekkel végzett randomizált, fázis III klinikai vizsgálat a pembrolizumab (MK-3475) és a paklitaxel, docetaxel vagy vinflunin összehasonlításával – Végleges vizsgálati jelentés)</p> | <p>2018. III. negyedév</p> |
| <p>6. Forgalomba hozatalt követő hatásossági vizsgálat: A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges vizsgálati jelentést a P052 vizsgálatról: előrehaladott/nem reszekábilis vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő betegekkel pembrolizumabbal (MK-3475) végzett fázis II klinikai vizsgálat– Végleges vizsgálati jelentés)</p> | <p>2019. II. negyedév</p> |
| <p>7. Forgalomba hozatalt követő hatásossági vizsgálat: A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a vizsgálati jelentést a P361 vizsgálatról: előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő betegekkel platina-alapú kombinációs kemoterápia mellett vagy anélkül adott pembrolizumab és kemoterápia összehasonlításával végzett randomizált, kontrollós, fázis III klinikai vizsgálat– Vizsgálati jelentés)</p> | <p>2019. II. negyedév</p> |

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

KEYTRUDA 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pembrolizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy port tartalmazó injekciós üveg 50 mg pembrolizumabot tartalmaz. Feloldás után 1 ml koncentrátum 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot tartalmazó injekciós üveg és/vagy a hígított oldatot tartalmazó infúziós zsák összesen legfeljebb 24 órán át tárolható hűtőszekrényben (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1024/001 (1 db injekciós üveg)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

KEYTRUDA 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Pembrolizumab
Intravénás alkalmazás
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 4 ml-es injekciós üveg 100 mg pembrolizumabot tartalmaz. A koncentrátum milliliterenként 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítást követően intravénás alkalmazás.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza fel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A hígított oldat legfeljebb 24 órán át tárolható hűtőszekrényben (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1024/002 (1 db injekciós üveg)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Pembrolizumab
100 mg/4 ml
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

KEYTRUDA 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz pembrolizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információt tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a kezelés alatt magánál tartsa a Betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a KEYTRUDA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KEYTRUDA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a KEYTRUDA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KEYTRUDA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a KEYTRUDA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A KEYTRUDA hatóanyaga a pembrolizumab, amely egy monoklonális ellenanyag. A KEYTRUDA segít immunrendszerének a daganat leküzdésében.

A KEYTRUDA-t felnőtteknél alkalmazzák:

- a melanómának nevezett bőrrák
- a nem kissejtes tüdőráknak nevezett tüdőrák
- a klasszikus Hodgkin-limfómának nevezett ráktípus
- a húgyhólyagráknak (urotelialis karcinóma) nevezett ráktípus kezelésére,
- a fej-nyaki laphámsejtes karcinómának nevezett ráktípus kezelésére.

A KEYTRUDA-t szétterjedt vagy műtéttel nem eltávolítható rák esetén alkalmazzák.

A KEYTRUDA pemetrexeddel és karboplatin vagy ciszplatín kemoterápiával együtt is adható korábban nem kezelt, nem kissejtes tüdőrák kezelésére. Fontos, hogy Ön e gyógyszerek betegájékoztatóit is elolvassa. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha bármilyen kérdése van a pemetrexeddel, karboplattal vagy ciszplatinnal kapcsolatban.

2. Tudnivalók a KEYTRUDA-kezelés előtt

Nem kaphat KEYTRUDA-t:

- ha allergiás a pembrolizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban „A csomagolás tartalma és egyéb információk” felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A KEYTRUDA-kezelés megkezdése előtt forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

A KEYTRUDA-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön/Önnek:

- autoimmun betegségben szenved (ez olyan állapot, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg)
- tüdőgyulladásban vagy a tüdőgyulladás pneumonitisz nevű formájában szenved
- korábban ipilimumab-kezelésben részesült (mely szintén a melanóma kezelésére szolgáló gyógyszer), és a gyógyszer miatt súlyos mellékhatásokat tapasztalt
- allergiás reakciója volt egyéb monoklonális antitesttel való kezelésre
- a máj krónikus vírusos megbetegedésében szenved vagy szenvedett, ide értve a hepatitisz B (HBV) vagy hepatitisz C (HCV) fertőzést
- humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzése vagy szerzett immunhiányos tünetegyüttese (AIDS) van
- májkárosodásban szenved
- vesekárosodásban szenved
- szervátültetésen esett át, vagy donor-öszejteket használó (allogén) csontvelő- (öszejt)-átültetést kapott.

A KEYTRUDA-kezelés alatt súlyos mellékhatások léphetnek fel Önnél. Ön egyidejűleg több mellékhatást is tapasztalhat.

Azonnal értesítse vagy keresse fel kezelőorvosát, ha az alább felsoroltak közül bármelyik jelentkezik Önnél. Kezelőorvosa egyéb gyógyszereket adhat Önnek, hogy megelőzze a súlyosabb szövődeményeket, és csökkentse az Ön tüneteit. Lehet, hogy kezelőorvosa nem adja be Önnek a KEYTRUDA következő adagját vagy leállítja az Ön KEYTRUDA-kezelését.

- a tüdő gyulladása, amely légszomjjal, mellkasi fájdalommal vagy köhögéssel járhat (halálos kimenetelű lehet)
- a belek gyulladása, amely hasmenéssel vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítéssel, fekete, kátrányszerű, ragacsos széklettel, illetve véres vagy nyákos széklettel, erős hasi fájdalommal vagy hasi érzékenységgel, hányingerrel, hányással járhat
- a máj gyulladása, amely hányingerrel vagy hányással, az étvágy csökkenésével, fájdalommal a has jobb oldalán, a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződésével, sötét színű vizelettel, illetve a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzéssel vagy véraláfutással járhat
- a vesék gyulladása, amely megváltozott mennyiségű vagy színű vizelettel járhat
- a hormontermelő mirigyek (különösen a pajzsmirigy, az agyalapi mirigy és a mellékvesék) gyulladása, amely szapora szívveréssel, fogyással, fokozott izzadással, súlygyarapodással, hajhullással, hidegérzettel, székrekedéssel, a hang mélyülésével, izomfájdalmakkal, szédüléssel vagy ájulással, tartós vagy szokatlan fejfájással járhat
- 1-es típusú cukorbetegség, amely a szokásosnál fokozottabb étvággal vagy szomjúsággal, gyakoribb vizeletürítési ingerrel vagy fogyással járhat
- szemgyulladás, amely a látásban bekövetkezett változással járhat
- izomgyulladás, amely izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel járhat
- szívizomgyulladás, mely légszomjjal, szívritmuszavarral, fáradtságérzéssel vagy mellkasi fájdalommal járhat
- hasnyálmirigy-gyulladás, amely hasfájással, hányingerrel és hányással járhat
- bőrgyulladás, amely kiütéssel, viszketéssel, a bőr felhólyagosodásával, hámlásával vagy kisebesezésével és/vagy a száj vagy az orr, torok vagy a nemi szervek nyálkahártyájának kifeléelyesedésével járhat (halálos kimenetelű lehet)
- immunrendszeri betegség, ami a tüdőt, a bőrt, a szemet és/vagy a nyirokcsomókat érintheti (szarkoidózis)
- az agy gyulladós megbetegedése, ami zavartsággal, lázzal, memóriazavarokkal vagy görcsrohamokkal járhat (enkefalitisz/agyvelőgyulladás)
- az infúzió adásával összefüggő reakciók, amelyek légszomjjal, viszketéssel vagy bőrkiütéssel, szédüléssel vagy lázzal járhatnak

Donor-összejteket használó (allogén) csontvelő- (összejt)-átültetés szövődményei, ide értve a graft-versus-host (GVHD) betegséget is. Ezek a szövődmények súlyosak lehetnek, és halálhoz vezethetnek. A szövődmények akkor léphetnek fel, ha Ön korábban ilyen típusú átültetést kapott, vagy a jövőben kapni fog. Kezelőorvosa figyelni fogja, hogy fellépnek-e Önnél panaszok és tünetek, ezek közé tartozhat a bőrkiütés, a májgyulladás, a hasi fájdalom vagy a hasmenés.

Gyermekek és serdülők

A KEYTRUDA-t nem szabad gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a KEYTRUDA

Tájékoztassa kezelőorvosát,

- ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek gyengítik az immunrendszerét. Ezek lehetnek például kortikoszteroidok, mint például a prednizon. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a KEYTRUDA hatását. A KEYTRUDA-kezelés megkezdését követően azonban kezelőorvosa adhat Önnek kortikoszteroidokat, hogy csökkentse a KEYTRUDA-kezelés miatt esetleg fellépő mellékhatásokat.
- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

- Terhesség alatt nem kaphat KEYTRUDA-t, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten javasolja azt.
- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, tájékoztassa kezelőorvosát.
- A KEYTRUDA születendő gyermekére ártalmas, sőt életveszélyes lehet.
- Ha Ön nő, és fennáll Önnél a teherbeesés lehetősége, megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia a KEYTRUDA-kezelés alatt és az utolsó adag után legalább 4 hónapig.

Szoptatás

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szoptat.
- A KEYTRUDA-kezelés alatt ne szoptasson.
- Nem ismeretes, hogy a KEYTRUDA kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet illetve ne kezeljen gépeket, miután beadták Önnek a KEYTRUDA-t, hacsak nem biztos benne, hogy jól érzi magát. A fáradtság és a gyengeség a KEYTRUDA nagyon gyakori mellékhatásai. Ez hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

3. Hogyan kell alkalmazni a KEYTRUDA-t

A KEYTRUDA-t kórházban vagy szakrendelőben kapja meg egy rákkezelésben tapasztalt orvos felügyelete alatt.

- A KEYTRUDA ajánlott adagja 200 mg.
- Kezelőorvosa infúzióban adja be Önnek a KEYTRUDA-t a vénáján keresztül (intravénás injekció formájában) körülbelül 30 perc alatt, minden 3. héten.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Önnek hány kezelésre van szüksége.

Ha kihagyott egy KEYTRUDA-kezelést

- Haladéktalanul hívja fel kezelőorvosát, hogy új időpontot egyeztessenek.
- Nagyon fontos, hogy a gyógyszer egyetlen adagját se hagyja ki.

Ha idő előtt abbahagyja a KEYTRUDA-kezelést

Ha idő előtt abbahagyja a kezelést, a gyógyszer hatása megszűnhet. Ne hagyja abba a KEYTRUDA-kezelést, anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélte volna.

Ha bármilyen további kérdése van a kezeléssel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ezt az információt a Betegkártyában is megtalálja, amelyet a kezelőorvosa ad Önnek. Fontos, hogy tartsa meg a Betegkártyát és mutassa meg partnerének vagy a gondozóinak.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A KEYTRUDA-kezelés alatt súlyos mellékhatások léphetnek fel Önnél. Lásd 2. pont.

A következő mellékhatásokat az önmagában alkalmazott pembrolizumab-kezelés mellett jelentették:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- hasmenés
- viszketés; bőrkiütés
- fáradtság

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- ízületi fájdalom
- a vörösvértestek számának csökkenése
- a pajzsmirigy betegségei; hóhullámok
- étvágycsökkenés
- fejfájás; szédülés; az ízérzés megváltozása
- tüdőgyulladás; légszomj; köhögés
- a belek gyulladása; szájszárazság
- hányinger; hasi fájdalom; székrekedés; hányás
- vörös színű kiemelkedő bőrkiütések, melyek néha hólyagosak; a bőr foltos színvesztése
- izomfájdalom, -sajgás vagy -érzékenység; izom- vagy csontfájdalom; fájdalom a karokban vagy a lábokban; duzzanattal járó ízületi fájdalom
- duzzanat; szokatlan fáradtság vagy gyengeség; hidegrázás; influenzaszerű megbetegedés; láz
- emelkedett májenzimszintek a vérben; kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakció

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a tüdő fertőzőes megbetegedése
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutrofilek, leukociták, limfociták és eozinofilek); a vérlemezkék számának csökkenése (a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutás vagy vérzés)
- az agyalon elhelyezkedő agyalapi mirigy gyulladása, a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása; a pajzsmirigy gyulladása
- 1-es típusú cukorbetegség; a vér csökkent nátrium-, kálium- vagy kalciumszintje
- alvászavar
- görcsroham; erőtlenesség érzése; a karok és a lábak zsibbadásával, gyengeségének érzésével, bizsergésével vagy égő fájdalommal járó ideggyulladás
- szemszárazság; szemgyulladás; szemfájdalom, -irritáció, -viszketés vagy -vörösség; zavaró fényérzékenység; foltok látása
- szívizomgyulladás, mely légszomj, szívritmuszavar, fáradtságérzés vagy mellkasi fájdalom formájában jelentkezhet
- a szívburok gyulladása és folyadékgyülem a szív körül
- magas vérnyomás
- hasnyálmirigy-gyulladás
- májgyulladás
- száraz, viszkető bőr; megvastagodott, időnként pikkelyesen hámló bőrkinövés; hajhullás; a bőr gyulladása; aknészerű bőrprobléma; a haj színének megváltozása; apró bőrdudorok; duzzanatok vagy sebek
- az inakat körülvevő hüvely gyulladása
- vesegyulladás
- a keményítőt lebontó enzim, az amiláz emelkedett szintje; a vér emelkedett kalciumszintje

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a vérlemezkékkel vagy a vörösvértestekkel szembeni gyulladásoos reakció
- egy immunrendszeri betegség, ami a tüdőt, bőrt, szemet és/vagy a nyirokcsomókat érintheti (szarkoidózis)
- a végtagokban fájdalmat, gyengeséget és bénulást okozó átmeneti ideggyulladás; olyan állapot, amelyben az izmok a szokásosnál könnyebben válnak gyengévé és fáradttá
- a gerincvelő és az agy körüli hártya gyulladása, amely nyaki merevség, fejfájás, láz, a szem fényérzékenysége, hányinger vagy hányás formájában jelentkezhet (meningitisz); az agy gyulladásoos megbetegedése, ami zavartság, láz, memóriazavarok vagy görcsrohamok formájában jelentkezhet (enkefalitisz/agyvelőgyulladás)
- a vékonybélben keletkező lyuk
- érzékeny, vörös dudorok a bőr alatt
- viszketés, a bőr felhólyagosodása, hámlása vagy kisebesedése és/vagy a száj vagy az orr, torok vagy a nemi szervek nyálkahártyájának kifeléelyesedése (toxikus epidermális nekrolízis vagy Stevens–Johnson szindróma)

A következő mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban jelentették, a pembrolizumab és a kemoterápia együttes alkalmazása mellett:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- a vörösvértestek számának csökkenése
- a fehérvérsejtek számának csökkenése; a vérlemezkék számának csökkenése (a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutás vagy vérzés)
- étvágycsökkenés
- az ízérzés megváltozása
- hasmenés; hányinger; hányás; székrekedés
- bőrkiütés; viszketés
- szokatlan fáradtság vagy gyengeség; duzzanat
- emelkedett májenzimszintek a vérben

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a tüdő fertőzőes megbetegedése
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutrofilek), mely lázzal jár
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakció
- pajzsmirigy problémák
- a vér csökkent kálium-, nátrium- vagy kalciumszintje
- szédülés; fejfájás; a karok és a lábak zsibbadásával, gyengeségének érzésével, bizsergésével vagy égő fájdalommal járó ideggyulladás
- szemszárazság
- tüdőgyulladás; légszomj; köhögés
- a belek gyulladása; hasi fájdalom; szájszárazság
- májgyulladás
- vörös színű kiemelkedő bőrkiütések, melyek néha hólyagosak; hajhullás; aknészerű bőrprobléma
- izomfájdalom, -sajgás vagy -érzékenység; izom- és csontfájdalom; duzzanattal járó ízületi fájdalom; fájdalom a karokban vagy a lábakban
- vesegyulladás; hirtelen fellépő vesekárosodás
- láz
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- az agy alapon elhelyezkedő agyalapi mirigy gyulladása; a pajzsmirigy gyulladása; a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása
- 1-es típusú cukorbetegség
- alvásproblémák
- folyadékgyülem a szív körül

- magas vérnyomás
- hasnyálmirigy-gyulladás
- a bőr gyulladása; a haj színének megváltozása; száraz, viszkető bőr; a bőr foltos színvesztése
- hidegrázás; influenzaszerű megbetegedés
- a keményítőt lebontó enzim, az amiláz emelkedett szintje; a vér emelkedett kalciumszintje

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a KEYTRUDA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített vagy hígított oldatot azonnal fel kell használni. Az elkészített vagy hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA elkészítést követő kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C között tárolva 24 órán át igazolt. Ebből a feloldástól számított összesen 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletre melegedjenek.

Az infúziós oldat fel nem használt részét ne tegye el későbbi felhasználás céljából. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a KEYTRUDA?

A készítmény hatóanyaga a pembrolizumab. Injekciós üvegenként 50 mg pembrolizumabot tartalmaz.

Feloldás után 1 ml koncentrátum 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz és poliszorbát 80.

Milyen a KEYTRUDA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A KEYTRUDA fehér vagy törtfehér színű liofilizált por.

1 db injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

Gyártó

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoс_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoс_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoс_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel:+32(0)27766211
dpoс_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**Elkészítés és beadás**

- Feloldás előtt a liofilizált port tartalmazó injekciós üveg legfeljebb 24 órán át tárolható hűtés nélkül (legfeljebb 25°C-on).
- Aszeptikusan adjon hozzá 2,3 ml injekcióhoz való vizet, hogy 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) KEYTRUDA oldatot kapjon. Minden injekciós üveg 10 mg (0,4 ml) többlet töltetet tartalmaz annak érdekében, hogy 50 mg KEYTRUDA legyen kinyerhető injekciós üvegenként. Feloldás után 1 ml koncentrátum 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.
- A habképződés elkerülése érdekében a vizet ne közvetlenül a liofilizált porra irányítsa, hanem az injekciós üveg falára.
- Lassan forgassa az injekciós üveget, hogy a liofilizált por feloldódjon. Várjon legfeljebb 5 percet a buborékok eltűnéséig. Ne rázza fel az injekciós üveget!
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. A feloldott KEYTRUDA áttetsző - enyhén opaleszkáló, színtelen - halványsárga oldat. Ha látható részecskéket észlel, semmisítse meg az injekciós üveget.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű, legfeljebb 2 ml (50 mg) KEYTRUDA-t és töltse át a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-kloridot vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os)

glükózt tartalmazó infúziós zsákba a hígított oldat elkészítéséhez. A végleges koncentrációnak 1 és 10 mg/ml között kell lennie. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.

- Mikrobiológiai szempontból az elkészített vagy hígított oldatot azonnal fel kell használni. Az elkészített vagy hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA elkészítést követő kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C között tárolva 24 órán át igazolt. Ebből a feloldástól számított összesen 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjenek. Intravénásan, 30 perc alatt adja be az infúziós oldatot steril, pirogén-mentes, alacsony proteinkötésű 0,2-5 µm-es, beépített vagy kiegészítő szűrővel ellátott infúziós szerelékkel alkalmazva.
- Nem szabad egy időben, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, más gyógyszerekkel együtt alkalmazni.
- A KEYTRUDA egyszeri alkalmazásra való. Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz pembrolizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információt tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a kezelés alatt magánál tartsa a Betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a KEYTRUDA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KEYTRUDA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a KEYTRUDA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KEYTRUDA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a KEYTRUDA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A KEYTRUDA hatóanyaga a pembrolizumab, amely egy monoklonális ellenanyag. A KEYTRUDA segít immunrendszerének a daganat leküzdésében.

A KEYTRUDA-t felnőtteknél alkalmazzák:

- a melanómának nevezett bőrrák
- a nem kissejtes tüdőráknak nevezett tüdőrák
- a klasszikus Hodgkin-limfómának nevezett ráktípus
- a húgyhólyagráknak (urotelialis karcinóma) nevezett ráktípus kezelésére,
- a fej-nyaki laphámsejtes karcinómának nevezett ráktípus kezelésére.

A KEYTRUDA-t szétterjedt vagy műtéttel nem eltávolítható rák esetén alkalmazzák.

A KEYTRUDA pemetrexeddel és karboplatin vagy ciszplatin kemoterápiával együtt is adható korábban nem kezelt, nem kissejtes tüdőrák kezelésére. Fontos, hogy Ön e gyógyszerek betegtájékoztatóit is elolvassa. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha bármilyen kérdése van a pemetrexeddel, karboplattal vagy ciszplattal kapcsolatban.

2. Tudnivalók a KEYTRUDA-kezelés előtt

Nem kaphat KEYTRUDA-t:

- ha allergiás a pembrolizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban „A csomagolás tartalma és egyéb információk” felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A KEYTRUDA-kezelés megkezdése előtt forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

A KEYTRUDA-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön/Önnek:

- autoimmun betegségben szenved (ez olyan állapot, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg)
- tüdőgyulladásban vagy a tüdőgyulladás pneumonitisz nevű formájában szenved
- korábban ipilimumab-kezelésben részesült (mely szintén a melanóma kezelésére szolgáló gyógyszer), és a gyógyszer miatt súlyos mellékhatásokat tapasztalt
- allergiás reakciója volt egyéb monoklonális antitesttel való kezelésre
- a máj krónikus vírusos megbetegedésében szenved vagy szenvedett, ide értve a hepatitisz B (HBV) vagy hepatitisz C (HCV) fertőzést
- humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzése vagy szerzett immunhiányos tünetegyüttese (AIDS) van
- májkárosodásban szenved
- vesekárosodásban szenved
- szervátültetésen esett át, vagy donor-öszejteket használó (allogén) csontvelő- (öszejt)-átültetést kapott.

A KEYTRUDA-kezelés alatt súlyos mellékhatások léphetnek fel Önnél. Ön egyidejűleg több mellékhatást is tapasztalhat.

Azonnal értesítse vagy keresse fel kezelőorvosát, ha az alább felsoroltak közül bármelyik jelentkezik Önnél. Kezelőorvosa egyéb gyógyszereket adhat Önnek, hogy megelőzze a súlyosabb szövődményeket, és csökkentse az Ön tüneteit. Lehet, hogy kezelőorvosa nem adja be Önnek a KEYTRUDA következő adagját vagy leállítja az Ön KEYTRUDA-kezelését.

- a tüdő gyulladása, amely légszomjjal, mellkasi fájdalommal vagy köhögéssel járhat (halálos kimenetelű lehet)
- a belek gyulladása, amely hasmenéssel vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítéssel, fekete, kátrányszerű, ragacsos széklettel, illetve véres vagy nyákos széklettel, erős hasi fájdalommal vagy hasi érzékenységgel, hányingerrel, hányással járhat
- a máj gyulladása, amely hányingerrel vagy hányással, az étvágy csökkenésével, fájdalommal a has jobb oldalán, a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződésével, sötét színű vizelettel, illetve a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzéssel vagy véraláfutással járhat
- a vesék gyulladása, amely megváltozott mennyiségű vagy színű vizelettel járhat
- a hormontermelő mirigyek (különösen a pajzsmirigy, az agyalapi mirigy és a mellékvesék) gyulladása, amely szapora szívveréssel, fogyással, fokozott izzadással, súlygyarapodással, hajhullással, hidegérzettel, székrekedéssel, a hang mélyülésével, izomfájdalmakkal, szédüléssel vagy ájulással, tartós vagy szokatlan fejfájással járhat
- 1-es típusú cukorbetegség, amely a szokásosnál fokozottabb étvággal vagy szomjúsággal, gyakoribb vizeletürítési ingerrel vagy fogyással járhat
- szemgyulladás, amely a látásban bekövetkezett változással járhat
- izomgyulladás, amely izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel járhat
- szívizomgyulladás, mely légszomjjal, szívritmuszavarral, fáradtságérzéssel vagy mellkasi fájdalommal járhat
- hasnyálmirigy-gyulladás, amely hasfájással, hányingerrel és hányással járhat
- bőrgyulladás, amely kiütéssel, viszketéssel, a bőr felhólyagosodásával, hámlásával vagy kisebesezésével és/vagy a száj vagy az orr, torok vagy a nemi szervek nyálkahártyájának kifeléelyesedésével járhat (halálos kimenetelű lehet)
- immunrendszeri betegség, ami a tüdőt, a bőrt, a szemet és/vagy a nyirokcsomókat érintheti (szarkoidózis)
- az agy gyulladós megbetegedése, ami zavartsággal, lázzal, memóriazavarokkal vagy görcsrohamokkal járhat (enkefalitisz/agyvelőgyulladás)
- az infúzió adásával összefüggő reakciók, amelyek légszomjjal, viszketéssel vagy bőrkiütéssel, szédüléssel vagy lázzal járhatnak

Donor-összejteket használó (allogén) csontvelő- (összejt)-átültetés szövődményei, ide értve a graft-versus-host (GVHD) betegséget is. Ezek a szövődmények súlyosak lehetnek, és halálhoz vezethetnek. A szövődmények akkor léphetnek fel, ha Ön korábban ilyen típusú átültetést kapott, vagy a jövőben kapni fog. Kezelőorvosa figyelni fogja, hogy fellépnek-e Önnél panaszok és tünetek, ezek közé tartozhat a bőrkiütés, a májgyulladás, a hasi fájdalom vagy a hasmenés.

Gyermekek és serdülők

A KEYTRUDA-t nem szabad gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a KEYTRUDA

Tájékoztassa kezelőorvosát,

- ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek gyengítik az immunrendszerét. Ezek lehetnek például kortikoszteroidok, mint például a prednizon. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a KEYTRUDA hatását. A KEYTRUDA-kezelés megkezdését követően azonban kezelőorvosa adhat Önnel kortikoszteroidokat, hogy csökkentse a KEYTRUDA-kezelés miatt esetleg fellépő mellékhatásokat.
- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

- Terhesség alatt nem kaphat KEYTRUDA-t, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten javasolja azt.
- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, tájékoztassa kezelőorvosát.
- A KEYTRUDA születendő gyermekére ártalmas, sőt életveszélyes lehet.
- Ha Ön nő, és fennáll Önnél a teherbeesés lehetősége, megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia a KEYTRUDA-kezelés alatt és az utolsó adag után legalább 4 hónapig.

Szoptatás

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szoptat.
- A KEYTRUDA-kezelés alatt ne szoptasson.
- Nem ismeretes, hogy a KEYTRUDA kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet illetve ne kezeljen gépeket, miután beadták Önnel a KEYTRUDA-t, hacsak nem biztos benne, hogy jól érzi magát. A fáradtság és a gyengeség a KEYTRUDA nagyon gyakori mellékhatásai. Ez hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

3. Hogyan kell alkalmazni a KEYTRUDA-t

A KEYTRUDA-t kórházban vagy szakrendelőben kapja meg egy rákkezelésben tapasztalt orvos felügyelete alatt.

- A KEYTRUDA ajánlott adagja 200 mg.
- Kezelőorvosa infúzióban adja be Önnel a KEYTRUDA-t a vénáján keresztül (intravénás injekció formájában) körülbelül 30 perc alatt, minden 3. héten.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Önnel hány kezelésre van szüksége.

Ha kihagyott egy KEYTRUDA-kezelést

- Haladéktalanul hívja fel kezelőorvosát, hogy új időpontot egyeztessenek.
- Nagyon fontos, hogy a gyógyszer egyetlen adagját se hagyja ki.

Ha idő előtt abbahagyja a KEYTRUDA-kezelést

Ha idő előtt abbahagyja a kezelést, a gyógyszer hatása megszűnhet. Ne hagyja abba a KEYTRUDA-kezelést, anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélte volna.

Ha bármilyen további kérdése van a kezeléssel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ezt az információt a Betegkártyában is megtalálja, amelyet a kezelőorvosa ad Önnel. Fontos, hogy tartsa meg a Betegkártyát és mutassa meg partnerének vagy a gondozóinak.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A KEYTRUDA-kezelés alatt súlyos mellékhatások léphetnek fel Önnél. Lásd 2. pont.

A következő mellékhatásokat az önmagában alkalmazott pembrolizumab-kezelés mellett jelentették:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- hasmenés
- viszketés; bőrkiütés
- fáradtság

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- ízületi fájdalom
- a vörösvértestek számának csökkenése
- a pajzsmirigy betegségei; hóhullámok
- étvágycsökkenés
- fejfájás; szédülés; az ízérzés megváltozása
- tüdőgyulladás; légszomj; köhögés
- a belek gyulladása; szájszárazság
- hányinger; hasi fájdalom; székrekedés; hányás
- vörös színű kiemelkedő bőrkiütések, melyek néha hólyagosak; a bőr foltos színvesztése
- izomfájdalom, -sajgás vagy -érzékenység; izom- vagy csontfájdalom; fájdalom a karokban vagy a lábokban; duzzanattal járó ízületi fájdalom
- duzzanat; szokatlan fáradtság vagy gyengeség; hidegrázás; influenzaszerű megbetegedés; láz
- emelkedett májenzimszintek a vérben; kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakció

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a tüdő fertőzőes megbetegedése
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutrofilek, leukociták, limfociták és eozinofilek); a vérlemezkék számának csökkenése (a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutás vagy vérzés)
- az agyalon elhelyezkedő agyalapi mirigy gyulladása, a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása; a pajzsmirigy gyulladása
- 1-es típusú cukorbetegség; a vér csökkent nátrium-, kálium- vagy kalciumszintje
- alvászavar
- görcsroham; erőtlenység érzése; a karok és a lábak zsibbadásával, gyengeségének érzésével, bizsergésével vagy égő fájdalmával járó ideggyulladás
- szemszárazság; szemgyulladás; szemfájdalom, -irritáció, -viszketés vagy -vörösség; zavaró fényérzékenység; foltok látása
- szívizomgyulladás, mely légszomj, szívritmuszavar, fáradtságérzés vagy mellkasi fájdalom formájában jelentkezhet
- a szívburok gyulladása és folyadékgyülem a szív körül
- magas vérnyomás
- hasnyálmirigy-gyulladás
- májgyulladás
- száraz, viszkető bőr; megvastagodott, időnként pikkelyesen hámló bőrkinövés; hajhullás; a bőr gyulladása; aknészerű bőrprobléma; a haj színének megváltozása; apró bőrdudorok; duzzanatok vagy sebek
- az inakat körülvevő hüvely gyulladása
- vesegyulladás
- a keményítőt lebontó enzim, az amiláz emelkedett szintje; a vér emelkedett kalciumszintje

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a vérlemezkékkel vagy a vörösvértestekkel szembeni gyulladásoos reakció
- egy immunrendszeri betegség, ami a tüdőt, bőrt, szemet és/vagy a nyirokcsomókat érintheti (szarkoidózis)
- a végtagokban fájdalmat, gyengeséget és bénulást okozó átmeneti ideggyulladás; olyan állapot, amelyben az izmok a szokásosnál könnyebben válnak gyengévé és fáradttá
- a gerincvelő és az agy körüli hártya gyulladása, amely nyaki merevség, fejfájás, láz, a szem fényérzékenysége, hányinger vagy hányás formájában jelentkezhet (meningitisz); az agy gyulladásoos megbetegedése, ami zavartság, láz, memóriazavarok vagy görcsrohamok formájában jelentkezhet (enkefalitisz/agyvelőgyulladás)
- a vékonybélben keletkező lyuk
- érzékeny, vörös dudorok a bőr alatt
- viszketés, a bőr felhólyagosodása, hámlása vagy kisebesedése és/vagy a száj vagy az orr, torok vagy a nemi szervek nyálkahártyájának kifeléelyesedése (toxikus epidermális nekrolízis vagy Stevens–Johnson szindróma)

A következő mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban jelentették, a pembrolizumab és a kemoterápia együttes alkalmazása mellett:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- a vörösvértestek számának csökkenése
- a fehérvérsejtek számának csökkenése; a vérlemezkék számának csökkenése (a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutás vagy vérzés)
- étvágycsökkenés
- az ízérzés megváltozása
- hasmenés; hányinger; hányás; székrekedés
- bőrkiütés; viszketés
- szokatlan fáradtság vagy gyengeség; duzzanat
- emelkedett májenzimszintek a vérben

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a tüdő fertőzőes megbetegedése
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutrofilek), mely lázzal jár
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakció
- pajzsmirigy problémák
- a vér csökkent kálium-, nátrium- vagy kalciumszintje
- szédülés; fejfájás; a karok és a lábak zsibbadásával, gyengeségének érzésével, bizsergésével vagy égő fájdalommal járó ideggyulladás
- szemszárazság
- tüdőgyulladás; légszomj; köhögés
- a belek gyulladása; hasi fájdalom; szájszárazság
- májgyulladás
- vörös színű kiemelkedő bőrkiütések, melyek néha hólyagosak; hajhullás; aknészerű bőrprobléma
- izomfájdalom, -sajgás vagy -érzékenység; izom- és csontfájdalom; duzzanattal járó ízületi fájdalom; fájdalom a karokban vagy a lábakban
- vesegyulladás; hirtelen fellépő vesekárosodás
- láz
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- az agy alapon elhelyezkedő agyalapi mirigy gyulladása; a pajzsmirigy gyulladása; a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása
- 1-es típusú cukorbetegség
- alvásproblémák
- folyadékgyülem a szív körül

- magas vérnyomás
- hasnyálmirigy-gyulladás
- a bőr gyulladása; a haj színének megváltozása; száraz, viszkető bőr; a bőr foltos színvesztése
- hidegrázás; influenzaszerű megbetegedés
- a keményítőt lebontó enzim, az amiláz emelkedett szintje; a vér emelkedett kalciumszintje

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a KEYTRUDA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. A hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA hígítást követő kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C között tárolva 24 órán át igazolt. Ebből a 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjenek.

Az infúziós oldat fel nem használt részét ne tegye el későbbi felhasználás céljából. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a KEYTRUDA?

A készítmény hatóanyaga a pembrolizumab.

Egy 4 ml-es injekciós üveg 100 mg pembrolizumabot tartalmaz.

A koncentrátum milliliterenként 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a KEYTRUDA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A KEYTRUDA áttetsző - enyhén opaleszkáló, színtelen - halványárga, 5,2-5,8-as pH értékű oldat. 1 db injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

Gyártó

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel:+32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:Az infúzió elkészítése és beadása

- Ne rázza fel az injekciós üveget!
- Várjon, amíg az injekciós üveg szobahőmérsékletűre (legfeljebb 25°C) melegszik.
- Hígítás előtt az oldatot tartalmazó injekciós üveg legfeljebb 24 órán át tárolható hűtés nélkül (legfeljebb 25°C-on).
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. A koncentrátum áttetsző - enyhén opaleszkáló, színtelen - halványárga oldat. Ha látható részecskéket észlel, semmisítse meg az injekciós üveget.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű, legfeljebb 4 ml (100 mg) koncentrátumot, és töltsé át a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-kloridot vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükózt tartalmazó infúziós zsákba a hígított oldat elkészítéséhez. A végleges koncentrációnak 1 és 10 mg/ml között kell lennie. Minden injekciós üveg 0,25 ml többlet töltetet tartalmaz (teljes ürtartalom 4,25 ml injekciós üvegenként) annak érdekében, hogy 4 ml koncentrátum legyen kinyerhető injekciós üvegenként. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
- Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. A hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA

hígítást követő kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C között tárolva 24 órán át igazolt. Ebből a 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjenek. Intravénásan, 30 perc alatt adja be az infúziós oldatot steril, pirogén-mentes, alacsony proteinkötésű 0,2-5 µm-es, beépített vagy kiegészítő szűrővel ellátott infúziós szerelékkel alkalmazva.

- Nem szabad egy időben, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, más gyógyszerekkel együtt alkalmazni.
- A KEYTRUDA egyszeri alkalmazásra való. Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.