



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/557386/2022
EMA/H/C/003820

Keytruda (pembrolisumaab)

Ülevaade ravimist Keytruda ja ELis müügiloa väljastamise põhjendus

Mis on Keytruda ja milleks seda kasutatakse?

Keytruda on vähiravim, mida kasutatakse järgmiste kasvajate raviks:

- melanoom (nahavähi liik);
- mitteväikerakk-kopsuvähk (kopsuvähi liik);
- klassikaline Hodgkini lümfoom (leukotsüütide ehk vere valgeliblede teatud vähk);
- uroteliaalne kartsinoom (põie ja kuseteede teatud vähk);
- pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoom;
- neerurakk-kartsinoom (neeruvähi liik);
- söögitoruvähk, sealhulgas söögitoru ja mao kokkupuutekohas arenev vähk;
- kolmiknegatiivne rinnavähk (teatud rinnavähiliik);
- endomeetriumi kartsinoom (emaka limaskesta teatud vähk);
- emakakaelavähk;
- järgmised vähkkasvajad, mida iseloomustab suur mikrosatelliitide ebastabiilsus (MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni puudulikkus (dMMR):
 - kolorektaalvähk (teatud käär- või pärasoolevähk);
 - endomeetriumi kartsinoom (emaka limaskesta teatud vähk);
 - maovähk, peensoolevähk, sapiteede vähk (sapijuhade või sapiõie vähk).

Keytrudat kasutatakse peamiselt kaugelearenenud, metastaatilise (siiretega) või taastekkinud vähi raviks täiskasvanutel, kellel ei teki muule ravile ravivastust või kellel ei saa vähki kirurgiliselt eemaldada. Keytrudat kasutatakse ka vähemalt 3-aastastel klassikalise Hodgkini lümfoomiga lastel ning vähemalt 12-aastastel melanoomiga noorukitel. Mõne vähiliigi ravis antakse seda ainult

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



patsientidele, kellel kasvaja toodab suures koguses valku PD-L1 või mille korral on kinnitatud MSI-H või dMMR.

Keytrudat kasutatakse ka vähi taastekke ennetamiseks pärast melanoomi või neerurakk-kartsinoomi kirurgilist eemaldamist (adjuvantravi).

Söögitoruvähi, emakakaelavähi ja kolmiknegatiivse rinnavähi ravis kasutatakse Keytrudat koos keemiaravi või muude vähiravimitega. Mõnele kolmiknegatiivse rinnavähiga patsientidele võib Keytrudat manustada enne (neoadjuvantravi) ja pärast operatsiooni (adjuvantravi). Mitteväikerakk-kopsuvähi, pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi, endomeetriumi- ja neerurakk-kartsinoomi korral tohib seda kasutada ainuravimina või koos muude vähiravimitega. Teiste vähiliikide ravis kasutatakse Keytrudat ainuravimina.

Keytruda toimeaine on pembrolisumaab.

Kuidas Keytrudat kasutatakse?

Keytrudat manustatakse veenisiseses infusioonina. Annus täiskasvanutel on kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel. Keytruda annus lastel ja noorukitel on 2 mg kehamassi kg kohta kuni maksimaalselt 200 mg.

Teatud kõrvalnähtude ilmnemisel võib arst ravimi manustamist edasi lükata ja raskete kõrvalnähtude korral ravi lõpetada. Mõnel juhul tuleb enne ravi alustamist kontrollida, kas kasvaja toodab valku PD-L1 või esineb MSI-H-/dMMR-kasvajastaatus.

Keytruda on retseptiravim. Ravi peab alustama vähiravimite kasutamises kogunud arst ning see peab toimuma tema järelevalve all. Lisateavet Keytruda kasutamise kohta saate pakendi infolehel või küsige oma arstilt või apteekrilt.

Kuidas Keytruda toimib?

Keytruda toimeaine pembrolisumaab on monoklonaalne antikeha (teatud valk), mis on kavandatud ära tundma retseptorit PD-1 (sihtmärk) ja selle blokeerima. Teatud vähiliigid toodavad valku (PD-L1), mis PD-1-ga seondudes lülitab välja immuunsüsteemi (organismi looduslike kaitsemehhanismide) teatud rakkude aktiivsuse, takistades neil vähki hävitada. Retseptorit PD-1 blokeerides ei lase pembrolisumaab vähil nende immuunrakkude aktiivsust välja lülitada, suurendades nii immuunsüsteemi võimet hävitada vähirakke.

Milles seisneb uuringute põhjal Keytruda kasulikkus?

Melanoom (nahavähk)

Keytruda võib edasi lükata melanoomi süvenemist ja parandada elumust. Tulemused uuringust, milles osales 540 varem ravitud melanoomiga patsienti, tõendasid, et patsiente, kellel 2 aastat pärast ravi algust ei olnud haigus süvenenud, oli Keytrudaga ravitud patsientidest 16% ning keemiaravi saanutest alla 1%.

Teises uuringus osales 834 melanoomiga patsienti, kes kasutasid kas Keytrudat või teist ravimit, ipilimumaabi. Keytrudaga ravitud patsiendid elasid ilma haiguse süvenemiseta kuni 5,6 kuud ning ipilimumaabi saanud 2,8 kuud. Vähemalt 12 kuud pärast ravi algust oli elus kuni 74% Keytrudaga ning 59% ipilimumaabiga ravitud patsientidest.

Kolmandas uuringus, milles osales 1019 opereeritud patsienti, kellel esines suur vähi taastekke risk, võrreldi Keytrudat platseeboga (näiv ravim). Pärast pooltteist aastat oli Keytrudat saanud patsientidest endiselt haiguseta 72% ning platseebot (näiv ravim) saanutest 54%.

Veel ühes uuringus võrreldi Keytrudat platseeboga 976 varem ravimata patsiendil, kellel oli olnud vähi eemaldamise operatsioon. Pärast 14,3 kuud kestnud ravi oli patsiente, kel vähk taastekkis või kes surid, Keytrudaga ravitutest 11% ja platseeboga ravitutest 17%.

Et noorukite melanoom on sarnane täiskasvanute haigusega, on Keytruda noorukitel eeldatavalt sama efektiivne kui täiskasvanutel. Täiskasvanute andmed kehtivad seega ka noorukite kohta.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Keytruda oli efektiivne ka PD-L1 valgu suhtes positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel haiguse progresseerumise edasilükkamisel ja elumuse pikendamisel.

Ligikaudu 1000 varem ravitud patsiendi uuringus oli Keytrudat ainuravimina kasutanud patsientide elumus pikem (ligikaudu 11 kuud) kui vähiravimit dotsetakseeli kasutanutel (ligikaudu 8 kuud) ning progresseerumiseta elumus oli mõlemas ravirühmas ligikaudu 4 kuud. Keytruda oli efektiivsem patsientidel, kellel oli suur valgu PD-L1 sisaldus. Nende patsientide elumus oli keskmiselt 15 kuud, millest 5 kuu jooksul haigus ei süvenenud.

Teises kopsuvähi uuringus, milles osales 305 varem ravimata patsienti, kellel laboriuuringute põhjal esines valgu PD-L1 suhtes tugevalt positiivne kasvaja, oli progresseerumiseta elumus Keytruda kasutamisel ligikaudu 10 kuud ja platinapõhise keemiaravi kasutamisel ligikaudu 6 kuud.

Keytruda on samuti efektiivne mitteväikerakk-kopsuvähi vormi mittelamerakulise vähi kombinatsioonravis. 616 metastaatilise mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendi uuringus oli 11 kuu pärast elus 69% Keytrudat koos pemetrekseedi ja platinapõhise keemiaraviga kasutanud patsientidest ning ainult pemetrekseedi ja platinapõhist keemiaravi kasutanud patsientidest olid elus alla poole. Progresseerumiseta elumus oli Keytrudaga ravitud patsientidel keskmiselt 8,8 kuud ja Keytrudat mittekasutanud patsientidel 4,9 kuud.

Veel ühes uuringus, milles osales 559 siiretega lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, elasid Keytrudat koos karboplatiini ja paklitakseeliga või nab-paklitakseeliga (paklitakseel albumiiniga seotud nanoosakestena) kasutanud patsiendid keskmiselt 15,9 kuud ning platseebot koos karboplatiini ja paklitakseeliga või nab-paklitakseeliga kasutanud patsiendid 11,3 kuud. Keytruda rühmas elasid patsiendid keskmiselt ligikaudu 6 kuud ilma haiguse süvenemiseta ning platseeborühmas 4,8 kuud.

Hodgkini lümfoom

Keytruda kõrvaldab osaliselt või täielikult vähirakud patsientidel, kellel on klassikaline Hodgkini lümfoom, mis ei ole ravile reageerinud või on taastekinud pärast varasemat ravi.

210 täiskasvanud patsiendi põhiuuringus saavutas Keytrudaga täieliku või osalise remissiooni (vähi taandumise) 71% patsientidest. Neist 28% saavutas täieliku remissiooni, mis tähendab, et vähisümptomid kadusid täielikult. Patsientide keskmine progresseerumiseta elumus oli ligikaudu 14 kuud.

Teises põhiuuringus (304 täiskasvanut) tõendati, et Keytruda oli efektiivne ka patsientidel, kellele oli siiratud tüvirakke või keda oli ravitud kahe muu raviskeemiga ja kellele ei saanud siirata tüvirakke. Selles uuringus oli progresseerumiseta elumus Keytrudat kasutanud patsientidel keskmiselt 13 kuud ja brentuksimaabvedotiiniga ravitud patsientidel ligikaudu 8 kuud. Laste uuringust saadud andmed näitavad, et ravim võib olla efektiivne ka selles vanuserühmas.

Uroteliaalne kartsinoom

Keytruda suurendab uroteliaalse kartsinoomiga patsientide elumust. Uuringus vaadeldi varem plaatinapõhist keemiaravi saanud 542 patsienti, kes kasutasid kas Keytrudat või arsti valitud muud vähiravimit (paklitakseel, dotsetakseel või vinfluniin). Keytrudaga ravitud patsiendid elasid keskmiselt ligikaudu 10 kuud ning muid vähiravimeid saanud patsiendid ligikaudu 7 kuud. Keytruda ei lükanud edasi haiguse süvenemist muude vähiravimitega võrreldes (progresseerumiseta elumus oli vastavalt 2 ja 3 kuud).

Teises uuringus, milles osales 370 patsienti, keda ei saanud ravida tsisplatiini sisaldavate ravimitega, saavutasid Keytrudaga vähi täieliku või osalise remissiooni (taandumise) 108 patsienti (29%). Neist 30 patsienti (8%) saavutasid täieliku remissiooni, mis tähendab, et vähisümptomid kadusid täielikult.

Pea- ja kaelapiirkonna vähk

Keytruda on efektiivne elumuse parandamisel pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja on siiretega või taastekkinud. Suure PD-L1 sisaldusega kasvajaga 495 patsiendi uuringus elasid Keytrudaga ravitud patsiendid keskmiselt 11,6 kuud ning standardset vähiravi saanud patsiendid 6,6 kuud.

Veel üks uuring 882 pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga patsiendil tõendas, et Keytruda ainuravimina ja koos plaatina ja 5-fluorouratsiili (5-FU) põhise keemiaraviga on efektiivne nende patsientide elumuse pikendamisel, kellel pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoom toodab teatud koguses valku PD-L1. Keytruda kombinatsiooni kasutanud patsiendid elasid keskmiselt 13,6 kuud ning muud standardravi saanud patsiendid 10,4 kuud. Keytrudat ainuravimina kasutanud patsiendid elasid keskmiselt 12,3 kuud ning muud standardravi saanud patsiendid 10,3 kuud.

Selles uuringus oli progresseerumiseta elumus Keytruda kombinatsiooni kasutanud patsientidel keskmiselt 5,1 kuud, Keytrudat ainuravimina kasutanud patsientidel 3,2 kuud ja muud standardravi saanud patsientidel 5,0 kuud.

Neeruvähk

861 neerurakk-kartsinoomiga patsiendi uuringus oli progresseerumiseta elumus Keytrudat koos neerurakk-kartsinoomi heakskiidetud ravimi aksitiniibiga saanud patsientidel ligikaudu 15 kuud ja sunitiniibiga (samuti neerurakk-kartsinoomi ravim, mida kasutati kontrollravimina) ravitud patsientidel 11 kuud. Keytruda on efektiivne ka neerurakk-kartsinoomiga patsientide elumuse pikendamisel. 18 kuu pärast oli elus 81% kombinatsioonravi ja 71% sunitiniibi kasutanud patsientidest.

Teises uuringus, milles osales 1069 neerurakk-kartsinoomiga patsienti, võrreldi Keytruda või everoliimuse toimet kombinatsioonis lenvatiniibiga ja sunitiniibi toimet. Selles uuringus elasid Keytruda ja lenvatiniibi rühma patsiendid haiguse süvenemiseta ligikaudu 24 kuud ja sunitiniibi rühma patsiendid 9 kuud.

Kolmandas uuringus vaadeldi Keytruda toimet pärast operatsiooni 994 patsiendil, kellel oli suurem vähi taastekke risk. Aasta möödudes oli elus olemise tõenäosus ilma haiguse taastekketa Keytrudaga ravitud patsientidel 86% ja platseebot saanud patsientidel 76%. Kahe aasta pärast oli see tõenäosus Keytruda uuringurühmas 77% ja platseeborühmas 68%.

Söögitoruvähk

Põhiuuringus, milles osales 749 kaugelearenenud või siiretega söögitoruvähiga patsienti, võrreldi Keytruda ja keemiaravi kombinatsiooni platseebo ja keemiaravi kombinatsiooniga.

Keytruda-ravi oli kasulik põhiliselt patsientidele, kelle vähirakud tootsid suures koguses valku PD-L1. Nendest patsientidest elasid Keytrudat kasutanud patsiendid keskmiselt ligikaudu 14 kuud, platseebot kasutanud patsiendid 9 kuud. Lisaks oli progresseerumiseta elumus Keytruda rühmas 8 kuud ja platseeborühmas 6 kuud.

Kolmiknegatiivne rinnavähk

Põhiuuringus, milles osales 1174 suure riskiga varajases staadiumis kolmiknegatiivse rinnavähiga patsienti, võrreldi Keytruda toimet selle manustamisel enne (neoadjuvantravi) ja pärast operatsiooni (adjuvantravi) platseebo toimega enne ja pärast operatsiooni. Kõik uuringus osalenud patsiendid, kellel vähk oli lokaalselt levinud ja esines vähi taastekke risk, said ka keemiaravi enne operatsiooni. Ravi tulemusena oli patsiente, kellel ei esinenud operatsiooniga eemaldatud rinnakoes invasiivset vähki, Keytruda neoadjuvantravi saanute seas 64% ja platseeborühmas 55%. Lisaks oli tõenäosus, et patsient on 24 kuu pärast elus ja haigus ei ole taastekkinud, Keytrudat neoadjuvantravina saanute seas 88% ja platseeborühmas 81%.

Teises põhiuuringus võrreldi Keytrudat koos keemiaraviga ja platseebot koos keemiaraviga 847 patsiendil, kellel oli varem ravimata kolmiknegatiivne rinnavähk, mida ei saanud kirurgiliselt eemaldada või mis oli siiretega. Valgu PD-L1 suure sisaldusega patsientidest oli patsientide progresseerumiseta elumus (kui kaua patsiendid elasid haiguse süvenemiseta) Keytruda rühmas peaaegu 10 kuud ja platseeborühmas 5 kuud. Uuringus vaadeldud elumuse (kui kaua patsiendid elasid) näitaja oli suurem Keytruda rühma patsientidel: 23 kuud võrreldes 16 kuuga.

Endomeetriumi vähk

Uuringus, milles osales 827 endomeetriumi vähiga patsienti, võrreldi Keytruda ja lenvatiiniibi kombinatsiooni keemiaraviga (doksorubitsiin või paklitaksel). Keytruda rühma patsientide progresseerumiseta elumus oli ligikaudu 7 kuud ja keemiaravi rühmas ligikaudu 4 kuud. Lisaks selgus uuringus, et Keytruda rühmas oli patsientide keskmine elumus ligikaudu 18 kuud ja keemiaravi rühmas 11 kuud.

Emakakaelavähk

Koos teiste vähiravimitega kasutatav Keytruda on efektiivne ka emakakaelavähiga patsientidel, kellel vähk on pärast varasemat ravi taastekkinud või on siiretega ja testitulemus valgu PDL-1 suhtes on positiivne.

Progresseerumiseta elumus patsientidel, kes said Keytrudat (koos keemiaraviga, koos teise vähiravimi bevatsisumaabiga või ilma), oli keskmiselt 10,4 kuud (273 patsienti) ja patsientidel, kes said ainult keemiaravi, koos bevatsisumaabiga või ilma, 8,2 kuud (275 patsienti). Lisaks näitavad uuringu esialgsed andmed, et Keytrudat saanud patsiendid elasid kauem kui need, kes seda ei saanud.

MSI-H- või dMMR-vähid

Ühes põhiuuringus võrreldi Keytrudat standardraviga (koos keemiaraviga) 307 patsiendil, kellel oli siiretega MSI-H- või dMMR-kolorektaalvähk ja kes ei olnud varem saanud vähiravi. Progresseerumiseta elumus oli Keytrudat kasutanud patsientidel ligikaudu 17 kuud ja standardravi patsientidel 8 kuud.

Kahes lisauuringus vaadeldi Keytruda toimet muudele siiretega MSI-H- või dMMR-vähkidele, mis olid taastekkinud pärast varasemat ravi. Uuringus osalenud patsientidest 124 patsiendil oli kolorektaalvähk, 83 patsiendil endomeetriumi vähk, 51 patsiendil maovähk, 27 patsiendil peensoolevähk ja 22 patsiendil sapiteede vähk.

Keytruda-ravile allunud vähiga patsientide osakaal oli kolorektaalvähiga patsientidel ligikaudu 34%, endomeetriumi vähiga patsientidel 51%, maovähiga patsientidel 37%, peensoolevähiga patsientidel 56% ja sapiteede vähiga patsientidel 41%.

Mis riskid Keytrudaga kaasnevad?

Keytruda kõrvalnähud on peamiselt seotud immuunsüsteemi aktiivsusega, mis võib põhjustada elundites ja kudedes põletikku, mis võib olla raske, kuigi enamik kõrvalnähte laheneb asjakohase raviga või Keytruda manustamise lõpetamisel. Keytruda ainuravimina kasutamisel on kõige sagedamad kõrvalnähud (võivad esineda enam kui 1 patsiendil 5st) väsimus, iiveldus ja kõhulahtisus. Kõige raskemad kõrvalnähud olid immuunreaktsioonid ja infusiooniga seotud rasked reaktsioonid.

Keytruda kasutamisel koos muude vähiravimitega võivad esineda täiendavad kõrvalnähud. Keytruda kohta teatatud kõrvalnähtude ja piirangute täielik loetelu on pakendi infolehel.

Miks Keytruda ELis heaks kiideti?

Keytruda on efektiivne elumuse pikendamisel ja haiguse süvenemise edasilükkamisel kaugelearenenud, siiretega või taastekkinud vähiga patsientidel või patsientidel, kelle vähki ei saa kirurgiliselt eemaldada. Mõnel patsiendil peab kasvaja tootma teatud tasemel valku PD-L1 või tuleb kinnitada nende MSH-I- või dMMR-staatus, et ravim oleks efektiivne.

Keytruda on efektiivne ka melanoomi ja neeruvähi taastekke ennetamiseks opereeritud patsientidel ning kasutamisel enne ja pärast operatsiooni parandab kolmiknegatiivse rinnavähiga patsientide ravitulemust.

Selle ravimiga täheldatud kõrvalnähud on ohjatavad ja need on sarnased paljude muude vähiravimite kõrvalnähtudega.

Euroopa Raviamet otsustas, et Keytruda kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid ja ravimi kasutamise võib ELis heaks kiita.

Mis meetmed võetakse, et tagada Keytruda ohutu ja efektiivne kasutamine?

Keytruda turustaja annab patsientidele teabepakme ja ohutuskaardi, millel on teave võimalike immuunsüsteemiga seotud kõrvalnähtude riski kohta ja juhised, millal võtta sümptomite tekkimisel ühendust arstiga.

Ettevõtte esitab ka ravimi pikaajalise kasulikkuse tõendamiseks Keytruda uuringute lõpptulemused. Ettevõtte esitab ka uuringu andmed, mis kinnitavad Keytruda efektiivsust melanoomiga täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel ning teatud MSI-H- või dMMR-vähkide (maovähk, sapiteede vähk ja peensoolevähk) ravis. Ühtlasi teeb ettevõtte analüüsid, et mõista paremini, mis patsientidele on Keytruda-ravi kõige kasulik.

Keytruda ohutu ja efektiivse kasutamise soovitusel ja ettevaatusmeetmed tervishoiutöötajatele ja patsientidele on samuti lisatud ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele.

Nagu kõigi ravimite puhul, tehakse Keytruda kasutamise kohta pidevat järelevalvet. Keytruda kõrvalnähte hinnatakse hoolikalt ja patsientide kaitseks võetakse vajalikke meetmeid.

Muu teave Keytruda kohta

Keytruda on saanud müügiloo, mis kehtib kogu ELis, 17. juulil 2015.

Lisateave Keytruda kohta on ameti veebilehel: [. ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/keytruda](https://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/keytruda).

Kokkuvõtte viimane uuendus: 06.2022