

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KEYTRUDA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 4 ml kontsentraadi viaal sisaldab 100 mg pembrolizumabi.

Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg pembrolizumabi.

Pembrolizumab on humaniseeritud monoklonaalne programmeeritud rakusurma-1 (*programmed cell death-1*, PD-1) vastane antikeha (IgG4/kapa isotüüp stabiliseeriva järjestuse muutusega Fc-regioonis), mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 ühes ml kontsentraadis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus, pH 5,2...5,8.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Melanoom

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud kaugelearenenud (mitteresetseeritav või metastaatiline) melanoomiga täiskasvanute ja 12-aastaste või vanemate noorukite raviks.

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud IIB, IIC või III staadiumi melanoomiga täiskasvanute ja 12-aastaste või vanemate noorukite adjuvantraviks pärast täielikku reseksiooni (vt lõik 5.1).

Mitteväikerakk-kopsuvähk (*non-small cell lung carcinoma*, NSCLC)

Neoadjuvantravi KEYTRUDA ja platinat sisaldava keemiaravi kombinatsiooniga, millele järgneb adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga, on näidustatud resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on suur risk kasvaja retsidiivi tekkeks (valikukriteeriumid vt lõik 5.1).

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud adjuvantraviks mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanutele, kellel on suur risk retsidiivi tekkeks pärast kasvaja täielikku reseksiooni ja platinapõhist keemiaravi (valikukriteeriumid vt lõik 5.1).

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud esimese rea ravina metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ning kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

KEYTRUDA kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud metastaatilise mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

KEYTRUDA kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on näidustatud metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea raviks täiskasvanutele.

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$ TPS-iga ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne KEYTRUDAgagi ravi alustamist olema saanud ka sihtmärkravi.

Pahaloomuline pleura mesoteliom (*malignant pleural mesothelioma*, MPM)

KEYTRUDA kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud mitteresetseeritava mitteepiteeloidse pahaloomulise pleura mesoteliomi esimese rea raviks täiskasvanutele.

Klassikaline Hodgkini lümfoom (cHL)

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud retsidiiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele ja lastele vanuses 3 aastat ja vanemad, kellel on ebaõnnestunud autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT, *autologous stem cell transplant*) või pärast vähemalt kahte eelnevat ravi, kui ASCT ei ole sobiv ravivalik.

Uroteliaalne kartsinoom

KEYTRUDA kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga on näidustatud mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele.

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (*combined positive score*, CPS) ≥ 10 (vt lõik 5.1).

Pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoom (*head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC)

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi neoadjuvantraviks, millele järgnevad KEYTRUDA adjuvantravi kombinatsioonis kiiritusraviga koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma ning seejärel monoterapia täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

KEYTRUDA monoterapia või kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava keemiaraviga on näidustatud esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud korduva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 TPS-ga $\geq 50\%$ ja progresseerub plaatinat sisaldava keemiaravi ajal või järel (vt lõik 5.1).

Neerurakk-kartsinoom (*renal cell carcinoma, RCC*)

KEYTRUDA kombinatsioonis aksitiniibiga on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA kombinatsioonis lenvatiniibiga on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud neerurakk-kartsinoomi adjuvantraviks täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni (valikukriteeriumid vt lõik 5.1).

Mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high, MSI-H*) või valepaardumisreparaatsiooni geeni defektsustega (*mismatch repair deficient, dMMR*) vähid

*Kolorektaalvähk (*colorectal cancer, CRC*)*

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud MSI-H või dMMR kolorektaalvähiga täiskasvanute raviks järgmistel tingimustel:

- metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea ravi;
- mitteresetseeritava või metastaatilise kolorektaalvähi ravi pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi.

Mitte-kolorektaalvähid

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud järgmiste MSI-H või dMMR kasvajate raviks täiskasvanutel, kellel on:

- kaugelearenenud või retsidiiveerunud endomeetriumi kartsinoom, ja kelle haigus on edasi arenenud eelneva platinat sisaldava ravi ajal või järel mis tahes raviskeemi puhul ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks;
- mitteresetseeritav või metastaatiline mao, peensoole või sapiteede vähk, ja kelle haigus on edasi arenenud vähemalt ühe eelneva ravi ajal või järel.

Söögitoru kartsinoom

KEYTRUDA kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava keemiaraviga on näidustatud esimese rea ravina lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (vt lõik 5.1).

Kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk (*triple negative breast cancer, TNBC*)

Neoadjuvantravi KEYTRUDA ja keemiaravi kombinatsiooniga, millele pärast kirurgilist operatsiooni järgneb adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga, on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või varajases staadiumis kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on suur risk kasvaja retsidiivi tekkeks (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA kombinatsioonis keemiaraviga on näidustatud lokaalselt korduva mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt keemiaravi metastaatilise haiguse raviks (vt lõik 5.1).

Endomeetriumi kartsinoom (*endometrial carcinoma, EC*)

KEYTRUDA kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga on näidustatud primaarselt kaugelearenenud või retsidiiveerunud endomeetriumi kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele, kellele sobib süsteemne ravi.

KEYTRUDA kombinatsioonis lenvatinibiiga on näidustatud kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kellel haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes platinat sisaldava raviskeemiga ning kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi.

Emakakaelavähk

KEYTRUDA kombinatsioonis kemoradioterapiaga (väliskiiritusravi, millele järgneb brahhüteraapia) on näidustatud FIGO 2014 III...IVA staadiumi lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kes ei ole saanud eelnevat lõplikku ravi.

KEYTRUDA kombinatsioonis keemiaraviga koos bevatsizumabiga või ilma on näidustatud persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

Mao või mao-söögitoru ühenduskoha (*gastro-oesophageal junction*, GEJ) adenokartsinoom

KEYTRUDA kombinatsioonis trastuzumabi, fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

KEYTRUDA kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (vt lõik 5.1).

Sapiteede kartsinoom (*biliary tract carcinoma*, BTC)

KEYTRUDA kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise sapiteede kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ja jälgima vähiravis kogenud eriarstid.

Patsiendid, kes saavad subkutaanset pembrolizumabi, võib üle viia intravenoossele pembrolizumabile nende järgmise plaanilise annuse ajal. Intravenooset pembrolizumabi saavad patsiendid võib üle viia subkutaansele pembrolizumabile nende järgmise plaanilise annuse ajal.

PD-L1 testimine

Kui näidustus nõuab, peab KEYTRUDA raviks sobivate patsientide valimisel aluseks olev PD-L1 ekspressioon olema kinnitatud valideeritud testiga (vt lõigud 4.1, 4.4, 4.8 ja 5.1).

MSI/MMR testimine

Kui näidustus nõuab, peab KEYTRUDA raviks sobivate patsientide valimise aluseks olev MSI-H/dMMR kasvaja staatus olema kinnitatud valideeritud testiga (vt lõigud 4.1 ja 5.1).

Annustamine

Täiskasvanutel on KEYTRUDA soovitatav annus kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.

cHL-ga 3-aastastel ja vanematel lastel või melanoomiga 12-aastastel ja vanematel noorukitel on KEYTRUDA soovitatav annus monoterapiana 2 mg/kg kehakaalu kohta (maksimaalselt kuni 200 mg) iga 3 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.

Kasutamiseks kombinatsioonravis vt samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid (*summary of product characteristics*, SPC).

Patsiente tuleb KEYTRUDAGA ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni (ja kuni ravi maksimaalse kestuseni, kui see on näidustuse puhul täpsustatud). Täheldatud on ebatüüpilisi ravivastuseid (st esialgset mööduvat kasvaja suurenemist või väikeste uute vähikollete teket esimestel kuudel, millele järgneb kasvaja kahanemine). Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnevad esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, on soovitatav ravi jätkata kuni haiguse progresseerumine on kinnitatud.

Melanoomi, NSCLC või RCC adjuvantraviks tuleb KEYTRUDAt manustada kuni haiguse retsidiivi või mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni või kestusega kuni üks aasta.

Resetseeritava NSCLC neoadjuvant- ja adjuvantravi korral tuleb patsiente ravida KEYTRUDA neoadjuvantravi ja kemoterapia kombinatsiooniga: 4 korda annusega 200 mg iga 3 nädala järel või 2 korda annusega 400 mg iga 6 nädala järel või kuni lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Sellele järgneb adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga, manustades 13 korda annuse 200 mg iga 3 nädala järel või 7 korda annuse 400 mg iga 6 nädala järel või kuni haiguse retsidiivi tekkeni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsiendid, kellel tekib lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon või KEYTRUDA neoadjuvantravi ja kemoterapia kombinatsiooniga seotud vastuvõetamatu toksilisus, ei tohi saada adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga.

Lokaalselt kauglearenenud resetseeritava HNSCC neoadjuvant- ja adjuvantraviks peavad patsiendid saama neoadjuvantravina KEYTRUDA monoterapiat 2 korda annusega 200 mg iga 3 nädala järel või 1 kord annusega 400 mg või kuni lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni, millele järgneb adjuvantravi KEYTRUDAGA kombinatsioonis kiiritusraviga ja samaaegse tsisplatiiniga või ilma, mille käigus manustatakse 3 korda annus 200 mg iga 3 nädala järel või 2 korda annus 400 mg iga 6 nädala järel, ja seejärel KEYTRUDA monoterapiat, mille käigus manustatakse 12 korda annus 200 mg iga 3 nädala järel või 6 korda annus 400 mg iga 6 nädala järel või kuni haiguse kordumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsiendid, kellel tekib lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon või neoadjuvantravina manustatud KEYTRUDA monoterapiaga seotud vastuvõetamatu toksilisus, ei tohi saada adjuvantravina KEYTRUDAt kombinatsioonis kiiritusraviga koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma.

TNBC neoadjuvant- ja adjuvantravi korral tuleb patsiente ravida neoadjuvantse KEYTRUDA ja kemoterapia kombinatsiooniga: 8 korda annusega 200 mg iga 3 nädala järel või 4 korda annusega 400 mg iga 6 nädala järel või kuni lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Sellele järgneb adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga, manustades 9 korda annusega 200 mg iga 3 nädala järel või 5 korda annusega 400 mg iga 6 nädala järel või kuni haiguse retsidiivi tekkeni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsiendid, kellel tekib lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon või KEYTRUDA ja kemoterapia kombinatsiooni neoadjuvantraviga seotud vastuvõetamatu toksilisus, ei tohi saada adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga.

Lokaalselt kauglearenenud emakakaelavähi korral tuleb patsiente ravida KEYTRUDA ja samaaegse kemoradioterapia kombinatsiooniga, millele järgneb KEYTRUDA monoterapiat. KEYTRUDAt manustatakse kas annuses 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel kuni haiguse progressiooni tekkeni, vastuvõetamatu toksilisuseni või kuni 24 kuud.

Annuse manustamise edasilükkamine või katkestamine (vt ka lõik 4.4)

KEYTRUDA annust ei ole soovitatav vähendada. Ravi KEYTRUDAGA tuleb kõrvaltoimete kontrollimiseks katkestada või edasi lükata, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

Tabel 1. KEYTRUDAGA ravi soovitatavad modifikatsioonid

Immuunvahendatud kõrvaltoimed	Raskus	Ravi muutmine
Pneumoniit	2. raskusaste	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	3. või 4. raskusaste või korduv 2. raskusaste	Lõplikult katkestada
Koliit	2. või 3. raskusaste	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste	Lõplikult katkestada
Nefriit	2. raskusaste, kui kreatiniin > 1,5 kuni ≤ 3 korda üle normi ülapiiri (ULN)	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	≥ 3. raskusaste, kui kreatiniin > 3 korda üle normi ülapiiri	Lõplikult katkestada
Endokrinopaatiad	2. raskusastme neerupealiste puudulikkus ja hüpofüsiit	Ravi edasi lükata, kuni seisund on hormoonasendusraviga kontrolli all
	3. või 4. raskusastme neerupealiste puudulikkus või sümptomaatiline hüpofüsiit	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	≥ 3. raskusastme hüperglükeemiaga (glükoos > 250mg/dl või > 13,9 mmol/l) või ketoatsidoosiga seotud 1. tüüpi diabeet	Patsientidel, kellel 3. või 4. raskusastme endokrinopaatiaid paranesid 2. või madalamale raskusastmele ja on kontrolli all hormoonasendusraviga, kui see on näidustatud, võib kaaluda pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele. Vastasel juhul tuleb ravi katkestada.
	≥ 3. raskusastme hüpertüreoos	
Hepatiit MÄRKUS. Pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravi saanud RCC-ga patsiendid, kelle maksaensüümide aktiivsus on suurenenud: vt annustamisjuhendit selle tabeli järel.	Hüpotüreoos	Hüpotüreoosi korral võib rakendada asendusravi ilma ravi katkestamata.
	2. raskusaste, kui aspartaadi aminotransferaas (ASAT) võialaniini aminotransferaas (ALAT) > 3 kuni 5 korda üle normi ülapiiri või üldbilirubiin > 1,5 kuni 3 korda üle normi ülapiiri	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	≥ 3. raskusaste, kui ASAT või ALAT > 5 korda üle normi ülapiiri või üldbilirubiin > 3 korda üle normi ülapiiri	Lõplikult katkestada
	Maksametastaaside korral, kui ravi alguses esineb 2. raskusastme ASAT-i	Lõplikult katkestada

Immuunvahendatud kõrvaltoimed	Raskus	Ravi muutmine
	või ALAT-i aktiivsuse suurenemine, hepatiit ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemisega $\geq 50\%$, mis püsib 1 nädal või kauem	
Nahareaktsioonid	3. raskusastme või kahtlustatav Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	4. raskusastme või kinnitatud SJS või TEN	Lõplikult katkestada
Teised immuunvahendatud kõrvaltoimed	Olenevalt kõrvaltoime raskusest ja tüübist (2. raskusaste või 3. raskusaste)	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	3. või 4. raskusastme müokardiit	Lõplikult katkestada
	3. või 4. raskusastme entsefaliit	
	3. või 4. raskusastme Guillaini-Barré sündroom	Lõplikult katkestada
	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste	
Infusiooniga seotud reaktsioonid	3. või 4. raskusaste	Lõplikult katkestada

Märkus: toksilisuse raskusastmed on kooskõlas Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide 4. versiooniga (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*, NCI-CTCAE v.4).

* Kui raviga seotud toksilised toimed ei taandunud 0...1. raskusastmeni 12 nädala jooksul pärast KEYTRUDA viimase annuse manustamist või kui kortikosteroidi annust ei ole võimalik vähendada 12 nädala jooksul annuseni, mis vastab ≤ 10 mg prednisoonile, siis tuleb KEYTRUDA ravi lõplikult katkestada.

Pembrolizumabiga ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kes on varem põdenud immuunvahendatud müokardiiti, ei ole teada.

4. raskusastme või korduva 3. raskusastme immuunvahendatud kõrvaltoimete esinemisel tuleb KEYTRUDA monoterapia või kombinatsioonravi lõplikult katkestada, välja arvatud juhtudel, mille puhul on vastupidised soovitusel esitatud tabelis 1.

Ainult cHL patsientidel tuleb 4. raskusastme hematoloogilise toksilisuse puhul KEYTRUDA ravi edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni.

KEYTRUDA kombinatsioonis aksitiniibiga RCC ravis

Vt SPC-st aksitiniibi annustamise kohta RCC-ga patsientidel, kes saavad ravi KEYTRUDA ja aksitiniibi kombinatsiooniga. Kasutamisel kombinatsioonis pembrolizumabiga võib kaaluda aksitiniibi annuse suurendamist üle esialgse 5 mg annuse kuuenädalaste või pikemate intervallide järel (vt lõik 5.1).

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemise korral RCC-ga patsientidel, kes saavad ravi KEYTRUDA ja aksitiniibi kombinatsiooniga:

- Kui ALAT või ASAT on ≥ 3 korda üle ULN, kuid < 10 korda üle ULN ning puudub samaaegne üldbilirubiini tõus ≥ 2 korda üle ULN, tuleb nii KEYTRUDA kui ka aksitiniibi kasutamine peatada, kuni kõrvaltoimed on taandunud 0...1. raskusastmeni. Võib kaaluda ravi kortikosteroidiga. Pärast paranemist võib kaaluda ravi taasalustamist ühe ravimiga või järjestikust taasalustamist mõlema ravimiga. Aksitiniibiga ravi taasalustamisel tuleb kaaluda annuse vähendamist, nagu on kirjeldatud aksitiniibi ravimi omaduste kokkuvõttes.
- Kui ALAT või ASAT on ≥ 10 korda üle ULN või > 3 korda üle ULN koos samaaegse üldbilirubiini tõusuga ≥ 2 korda üle ULN, tuleb nii KEYTRUDA kui ka aksitiniibi kasutamine püsivalt lõpetada ning kaaluda võib ravi kortikosteroidiga.

KEYTRUDA kombinatsioonis lenvatiniibiga

Kasutamisel kombinatsioonis lenvatiniibiga tuleb vastavalt vajadusele katkestada ravi ühe või mõlema ravimiga. Lenvatiniibi kasutamine tuleb lõpetada, annust vähendada või ravi katkestada vastavalt

juhistele, mis on antud lenvatiniibi SPC-s kombinatsiooni kohta pembrolizumabiga. KEYTRUDA annust ei ole soovitatav vähendada.

KEYTRUDA ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart ja neid tuleb teavitada KEYTRUDAGA seotud riskidest (vt ka pakendi infoleht).

Patsientide erirühmad

Eakad

≥ 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole KEYTRUDAt uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole KEYTRUDAt uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

KEYTRUDA ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud, välja arvatud melanoomi või cHL-ga lapsed. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Ravimivigade riski vähendamiseks on oluline kontrollida viaali etiketti, et tagada patsiendile määratud õige ravimvormi (intravenoosne või subkutaanne) ettevalmistamine ja manustamine.

KEYTRUDA infusioonilahuse kontsentraat on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks. KEYTRUDA infusioonilahuse kontsentraat ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks. KEYTRUDA infusioonilahuse kontsentraati peab manustama infusioonina 30 minuti jooksul. KEYTRUDA intravenooset ravimvormi ei tohi manustada intravenoosse kiirendatud või boolussüstena.

KEYTRUDA infusioonilahuse kontsentraati ei tohi asendada subkutaanse pembrolizumabiga ega vastupidi, sest neil on erinevad soovitatavad annused ja manustamisteed.

KEYTRUDA manustamisel kombinatsioonravi osana koos intravenoosse kemoterapiaga tuleb KEYTRUDA manustada esimesena.

KEYTRUDA manustamisel kombinatsioonravi osana koos enfortumabvedotiiniga tuleb KEYTRUDA manustada pärast enfortumabvedotiini, kui neid manustatakse samal päeval.

Ravimipreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimipreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

PD-L1 staatuse hindamine

Kasvaja PD-L1 staatuse hindamisel on tähtis kasutada hästi valideeritud ning kasutuskindlat meetodit, et minimeerida valenegatiivsete või valepositiivsete vastuste saamise võimalust.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on esinenud immuunvahendatud kõrvaltoimeid, sh rasked ja surmaga lõppenud juhud. Suurem osa pembrolizumabi ravi ajal ilmnenuid immuunvahendatud kõrvaltoimetest olid pöörduvad ja ravitavad pembrolizumabi ravi katkestamise, kortikosteroidide manustamise ja/või toetava raviga. Immuunvahendatud kõrvaltoimeid on ilmnenuid ka pärast viimase pembrolizumabi annuse manustamist. Immuunvahendatud kõrvaltoimed võivad samaaegselt esineda rohkem kui ühes organsüsteemis.

Immuunvahendatud kõrvaltoimete kahtlusel tuleb tagada piisav analüüs etioloogia kinnitamiseks või teiste põhjuste välistamiseks. Kõrvaltoime raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Arvestades kliiniliste uuringute piiratud andmeid patsientide kohta, kelle immuunvahendatud kõrvaltoimed ei allunud kortikosteroidide kasutamisele, võib kaaluda teiste süsteemsete immunosuppressantide manustamist.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast KEYTRUDA annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunvahendatud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunvahendatud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Jälgimisuuringu andmed näitavad, et pärast ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoritega võib risk immuunvahendatud kõrvaltoimete tekkeks juba olemasoleva autoimmuunhaigusega patsientidel olla suurenenud võrreldes riskiga patsientidel, kellel ei ole eelnevalt autoimmuunhaigust. Lisaks esines tihti juba olemasoleva autoimmuunhaiguse ägenemisi, mis olid siiski enamasti kerged ja allusid ravile.

Immuunvahendatud pneumoniit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud pneumoniidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Võimalik pneumoniit tuleb kinnitada radiograafilise uuringuga ja välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata 2. raskusastme pneumoniidi korral ja ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada 3. raskusastme, 4. raskusastme või korduva 2. raskusastme pneumoniidi korral (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud koliit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud koliidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata 2. või 3. raskusastme koliidi korral ja ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada 4. raskusastme või korduva 3. raskusastme koliidi korral (vt lõik 4.2). Arvesse tuleb võtta seedetrakti mulgustumise võimalikku riski.

Immuunvahendatud hepatiit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud hepatiidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja hepatiidi sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Manustada tuleb kortikosteroide (esialgne annus 0,5...1 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (2. raskusastme juhud) ja 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (≥ 3 . raskusastme

juhud), millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja maksaensüümide taseme tõusu raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata või ravi katkestada (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud nefriit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud nefriidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes ja välistada teised neerufunktsiooni häire põhjused. Kortikosteroide tuleb manustada ≥ 2 . raskusastme juhtude korral (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja kreatiniini taseme tõusu raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata 2. raskusastme ja ravi lõplikult katkestada 3. raskusastme või 4. raskusastme nefriidi korral (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud endokrinopaatiaid

Pembrolizumabi raviga on täheldatud raskete endokrinopaatiate, sealhulgas neerupealiste puudulikkuse, hüpofüsiidi, 1. tüüpi suhkurtõve, diabeetilise ketoatsidoosi, hüpotüreooosi ja hüpertüreooosi esinemist.

Immuunvahendatud endokrinopaatiate korral võib olla vajalik pikaajaline hormoonasendusravi.

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud neerupealiste puudulikkusest (primaarsest ja sekundaarsest). Samuti on pembrolizumabi saavatel patsientidel teatatud hüpofüsiidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse ja hüpofüsiidi (sealhulgas hüpopituitarismi) nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Neerupealiste puudulikkuse raviks tuleb manustada kortikosteroide ja muud hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele. 2. raskusastme neerupealiste puudulikkuse või hüpofüsiidi korral tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata, kuni see allub hormoonasendusravile. 3. või 4. raskusastme neerupealiste puudulikkuse või sümptomaatilise hüpofüsiidi korral tuleb ravi pembrolizumabiga edasi lükata või katkestada. Kaaluda võib pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele (vt lõik 4.2). Sobiva hormoonasendusravi tagamiseks tuleb jälgida hüpofüsi funktsiooni ja hormoonide tasemeid.

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud 1. tüüpi suhkurtõve, sealhulgas diabeetilise ketoatsidoosi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia või teiste diabeedi nähtude ja sümptomite suhtes. 1. tüüpi diabeedi korral tuleb manustada insuliini ja ≥ 3 . raskusastme hüperglükeemia või ketoatsidoosiga 1. tüüpi diabeedi korral tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata kuni metaboolse kontrolli saavutamiseni (vt lõik 4.2).

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud kilpnäärme haiguste, sealhulgas hüpotüreooosi, hüpertüreooosi ja türeoidiidi esinemisest ja need võivad tekkida igal hetkel ravi ajal. Hüpotüreooosist on sagedamini teatatud HNSCC patsientidel, kes on eelnevalt saanud kiiritusravi. Patsiente tuleb jälgida kilpnäärme funktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja kilpnäärme haiguste kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Hüpotüreooosi korral võib rakendada asendusravi ilma ravi katkestamata ja ilma kortikosteroidideta. Hüpertüreooosi korral võib rakendada sümptomaatilist ravi. Pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata ≥ 3 . raskusastme korral kuni hüpertüreooos on paranenud 1. raskusastmele või alla selle. Sobiva hormoonasendusravi tagamiseks tuleb jälgida kilpnäärme funktsiooni ja hormoonide tasemeid.

3. või 4. raskusastme endokrinopaatiatega patsientidel, kellel hüpertüreooos paranes 2. või madalamale raskusastmele ning kelle seisund on kontrollitud hormoonasendusraviga, võib näidustuse korral kaaluda pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele. Vastasel korral tuleb ravi katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Immuunvahendatud nahareaktsioonid

Pembrolizumabiga ravitud patsientidel on teatatud immuunvahendatud rasketest nahareaktsioonidest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kahtlustatavate raskete nahareaktsioonide suhtes ja välistada muud põhjused. Olenevalt kõrvaltoime raskusest tuleb 3. raskusastme nahareaktsioonide korral ravi

pembrolizumabiga edasi lükata, kuni need on paranenud 1. raskusastmeni või alla selle, või lõplikult katkestada 4. raskusastme nahareaktsioonide korral, ning manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Pembrolizumabiga ravitud patsientidel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermise nekrolüüsi (TEN) juhtudest (vt lõik 4.8). SJS või TEN kahtlusel tuleb pembrolizumabi manustamine katkestada ja patsient tuleb suunata spetsialiseerunud raviüksusse seisundi hindamiseks ja raviks. SJS või TEN diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi pembrolizumabiga lõplikult katkestada (vt lõik 4.2).

Ettevaatusega tuleb kaaluda pembrolizumabi kasutamist patsiendil, kellel on varem esinenud raske või eluohtlik naha kõrvaltoime varasema ravi ajal teiste immuunsüsteemi stimuleerivate vähivastaste ravimitega.

Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt on lisaks teatatud järgmistest kliiniliselt olulistest immuunvahendatud kõrvaltoimetest: uveit, artriit, müosiit, müokardiit, pankreatiit, Guillaini-Barré sündroom, müasteeniline sündroom, hemolüütiline aneemia, sarkoidoos, entsefaliit, müeliit, vaskuliit, skleroseeriv kolangiit, gastriit, mittenakkuslik tsüstiit, hüpoparatreoidism ja perikardiit (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kõrvaltoime raskuse ja tüübi põhjal tuleb 2. või 3. raskusastme kõrvaltoimete korral pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast KEYTRUDA annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud prednisooni ≤ 10 mg või samaväärse ravimi annuseni ööpäevas.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunvahendatud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunvahendatud 4. raskusastme kõrvaltoime korral.

3. või 4. raskusastme müokardiidi, entsefaliidi või Guillaini-Barré sündroomi korral tuleb ravi pembrolizumabiga lõplikult katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Siirdamisega seotud kõrvaltoimed

Soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon

PD-1 inhibiitoreid kasutanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud soliidorganite siirikute äratõukereaktsioonidest. Ravi pembrolizumabiga võib suurendada siiratud soliidorganiga patsientidel äratõukereaktsiooni riski. Siiratud organiga patsientidele pembrolizumabiga ravi määramisel peab võrdlema ravi kasulikkust elundi äratõukereaktsiooni tekkeriskiga.

Hematopoeetiliste tüvirakkude allogeense siirdamise (HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant) tüsistused

Allogeenne HSCT pärast ravi pembrolizumabiga cHL-ga patsientidel, kellele pärast eelnenud ravi pembrolizumabiga tehti allogeenne HSCT, on täheldatud transplantaat-peremehe vastu haiguse (GVHD, *graft versus host disease*) ja maksa venooklusiivse haiguse (VOD, *veno-occlusive disease*) juhtusid. Kuni täiendavate andmete avalikustamiseni tuleb juhtumipõhiselt hoolikalt kaaluda võimalikku HSCT-st saadavat kasu võrreldes siirdamisega seotud tüsistuste riski võimaliku suurenemisega (vt lõik 4.8).

Allogeenne HSCT enne ravi pembrolizumabiga

Patsientidel, kellel on anamneesis allogeenne HSCT, on pärast ravi pembrolizumabiga teatatud ägedast transplantaat-peremehe vastu haigusest (sh letaalne GVHD). Patsientidel, kellel on pärast siirdamisprotseduuri esinenud GVHD, võib olla suurem risk GVHD tekkeks pärast ravi

pembrolizumabiga. Patsientide puhul, kellel on anamneesis allogeenne HSCT, tuleb hoolikalt kaaluda pembrolizumabiga ravist saadavat kasu võrreldes võimaliku GVHD ohuga.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest, sh ülitundlikkus ja anafülaksia (vt lõik 4.8). 3. või 4. raskusastme infusioonireaktsioonide korral tuleb infusioon peatada ja ravi pembrolizumabiga lõplikult katkestada (vt lõik 4.2). 1. või 2. raskusastme infusioonireaktsiooniga patsientidel võib pembrolizumabi manustamist jätkata hoolika järelevalve all, kaaluda võib premedikatsiooni antipüreetikumi ja antihistamiiniga.

Pembrolizumabi kasutamine kombinatsioonis kemoteraapiaga

≥ 75-aastastel patsientidel tuleb pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni kasutada ettevaatusega, pärast võimaliku kasu/riski suhte hoolikat hindamist iga üksikjuhtumi puhul eraldi (vt lõik 5.1).

Haigusspetsiifilised ettevaatusabinõud

Pembrolizumabi kasutamine uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi

Enne kui alustada ravi kehvema prognoosiga ja/või agressiivse haigusega patsientidel, peab arst arvesse võtma pembrolizumabi toime hilisemat avaldumist. Uroteliaalse kartsinoomi korral on pembrolizumabi kasutamisel täheldatud suuremat surmade arvu 2 kuu jooksul võrreldes keemiaraviga (vt lõik 5.1). Varajaste surmadega seotud teguriteks olid kiiresti progresseeruv haigus eelneva plaatinaravi korral ja maksametastaasid.

Pembrolizumabi kasutamine uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10

Algtaseme ja prognostiliste haigusmuutujate järgi hõlmas uuringupopulatsioon KEYNOTE-052 ka hulka patsiente, kellele sobis karboplatiinipõhine kombinatsioonravi ja kelle puhul hinnati saadavat kasu võrdlusuuringus (KEYNOTE-361). Uuringus KEYNOTE-361 täheldati pembrolizumabi monoterapia rühmas võrreldes keemiaraviga suuremat surmajuhtude arvu 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist, millele järgnes pikaajaline kasu elulemusele (vt lõik 5.1). Varajaste surmadega seotud spetsiifilisi tegureid ei tuvastatud. Enne ravi alustamist uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele peetakse sobivaks karboplatiinipõhist keemiaravi, peavad arstid võtma arvesse pembrolizumabi toime hilisemat avaldumist. Uuring KEYNOTE-052 hõlmas ka patsiente, kellele sobis monokeemiaravi – nende puhul puuduvad randomiseeritud andmed. Lisaks sellele puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmed kehvema seisundiga patsientide kohta (nt ECOG sooritusvõime staatus 3), keda ei peeta keemiaravi jaoks sobivateks. Nende andmete puudumise tõttu tuleb pembrolizumabi kasutada selles patsiendirühmas ettevaatusega, pärast võimaliku riski/kasu suhte hoolikat hindamist iga üksikjuhtumi puhul eraldi.

Pembrolizumabi kasutamine NSCLC patsientide esimese rea raviks

Üldiselt on kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral olnud suurem kui pembrolizumabi monoterapia või ainult kemoteraapiaga, mis peegeldab iga komponendi soodustavat mõju (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Puudub pembrolizumabi vahetu võrdlus kasutamisel monoterapiaga või kombinatsioonis kemoteraapiaga.

Arstid peavad kaaluma saadaolevate ravivõimaluste (pembrolizumabi monoterapia või pembrolizumabi kombinatsioonis kemoteraapiaga) kasu/riski tasakaalu, enne kui alustavad ravi varem ravi mittesaanud NSCLC-ga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1.

Uuringus KEYNOTE-042 täheldati pembrolizumabi monoterapia rühmas keemiaraviga võrreldes suuremat surmade arvu 4 kuu jooksul pärast ravi alustamist, millele järgnes pikaajaline kasu elulemusele (vt lõik 5.1).

Pembrolizumabi kasutamine HNSCC patsientide esimese rea raviks

Üldiselt on kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral olnud suurem kui pembrolizumabi monoterapiaga või ainult kemoterapiaga, mis peegeldab iga komponendi soodustavat mõju (vt lõik 4.8).

Arstid peavad kaaluma saadaolevate ravivõimaluste (pembrolizumabi monoterapiaga või pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga) kasu/riski tasakaalu, enne kui alustavad ravi HNSCC-ga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 (vt lõik 5.1).

Pembrolizumabi kasutamine kaugelearenenud või retsidiveeruva MSI-H või dMMR endomeetriumi kartsinoomiga patsientide raviks

Pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis lenvatinibiiga ei ole vahetult võrreldud pembrolizumabi monoterapiaga. Enne ravi alustamist kaugelearenenud või retsidiveerunud MSI-H või dMMR endomeetriumi kartsinoomiga patsientidel peab arst kaaluma olemasolevate ravivõimaluste (pembrolizumabi monoterapiaga või pembrolizumabi kombinatsioon lenvatinibiiga) kasu/riski tasakaalu.

Pembrolizumabi kasutamine melanoomiga patsientide adjuvantraviks

≥ 75-aastaste patsientide puhul on täheldatud kalduvust raskete ja tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisele. Ohutusandmeid melanoomi adjuvantravi saavate ≥ 75-aastaste patsientide kohta on piiratud.

Pembrolizumabi kasutamine kombinatsioonis aksitiniibiiga RCC-ga patsientide esimese rea raviks

Pembrolizumabi manustamisel koos aksitiniibiiga on teatatud 3. ja 4. raskusastme ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise oodatust suuremast esinemissagedusest kaugelearenenud RCC-ga patsientidel (vt lõik 4.8). Maksaensüüme tuleb jälgida enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi kestel. Võib kaaluda maksaensüümide sagedamat jälgimist võrreldes sellega, kui ravimeid kasutatakse monoterapiana. Tuleb jälgida mõlema ravimi medikamentoosse ravi juhendit (vt lõik 4.2 ja aksitiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte).

Pembrolizumabi kasutamine MSI-H/dMMR CRC-ga patsientide esimese rea raviks

Uuringus KEYNOTE-177 oli üldise elulemuse juhtude riskimäär pembrolizumabi rühmas kõrgem kui kemoterapiaga rühmas esimesel neljal ravikuul, millele järgnes pikaajalise elulemuse paremus pembrolizumabi kasuks (vt lõik 5.1).

Pembrolizumabi kasutamine BTC-ga patsientide esimese rea raviks

Kolangiit ja sapiteede infektsioonid ei ole BTC-ga patsientidel haruldased. Uuringus KEYNOTE-966 teatati kolangiidi juhtudest mõlemas ravirühmas (11,2%-l [n = 59] osalejatest pembrolizumabi pluss kemoterapiaga harus ja 10,3%-l [n = 55] osalejatest platseebo pluss kemoterapiaga harus). Uuringus KEYNOTE-966 oli sapiteede stentide ja drenidega patsientidel (n = 74) suurenenud risk kolangiidi ja sapiteede infektsioonide tekkimiseks (39,4%-l [n = 13] osalejatest pembrolizumabi pluss kemoterapiaga harus vs. 29,3%-l [n = 12] osalejatest platseebo pluss kemoterapiaga harus). BTC-ga (eeskätt sapiteede stentidega) patsiente tuleb hoolikalt jälgida kolangiidi või sapiteede infektsioonide tekkimise suhtes enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt.

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Kliinilistest uuringutest jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: aktiivsed KNS metastaasid; ECOG sooritusvõime staatus ≥ 2 (välja arvatud uroteliaalne kartsinoom ja RCC); HIV infektsioon, B-hepatiidi või C-hepatiidi infektsioon (välja arvatud BTC); aktiivne süsteemne autoimmuunhaigus; interstitsiaalne kopsuhaigus; anamneesis pneumoniit, mis nõudis süsteemset ravi kortikosteroidiga; varem esinenud raske ülitundlikkus teiste monoklonaalsete antikehade suhtes; kes said immunosupressiivset ravi ja kellel olid anamneesis ipilimumabi ravist tingitud rasked immuunvahendatud kõrvaltoimed (määratleti kui mis tahes 4. või 3. raskusastme toksilisus, mis vajab kortikosteroidravi (> 10 mg prednisooni või sellega samaväärset ravimit ööpäevas) enam kui 12 nädala jooksul). Aktiivsete infektsioonidega patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja ja enne pembrolizumabi saamist pidid nad ravima oma infektsiooni. Patsientidel, kellel ilmnis aktiivne infektsioon pembrolizumabi ravi ajal, rakendati sobivat ravi. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud

patsiente, kellel ravi alguses esinesid kliiniliselt olulised neerufunktsiooni (kreatiniin > 1,5 korda üle normi ülapiiri) või maksafunktsiooni (bilirubiin > 1,5 korda üle normi ülapiiri, ALAT ja ASAT > 2,5 korda üle normi ülapiiri maksametastaaside puudumisel) kõrvalekalded, mistõttu on teave raske neerukahjustusega ning mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel piiratud.

KEYTRUDA ohutuse ja efektiivsuse kohta silma melanoomiga patsientidel on vähe andmeid (vt lõik 5.1).

Nendel patsientidel võib pembrolizumabi kasutada koos sobiva meditsiinilise käsitlusega olles enne hoolikalt kaalunud võimalikku suurenenud riski.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 ühes ml kontsentraadis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Patsiendi kaart

Kõik KEYTRUDA ravi määrajad peavad olema tutvunud arsti teabega ja käsitluse juhistega. Ravi määraja peab arutama KEYTRUDA ravi riske patsiendiga. Patsiendile antakse patsiendi kaart iga kord, kui KEYTRUDA ravi määratakse.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid ei ole pembrolizumabiga läbi viidud. Kuna pembrolizumab eritub ringlusest katabolismi teel, ei ole oodata metaboolseid ravimitevahelisi koostoimeid.

Enne ravi alustamist pembrolizumabiga tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide või immunosuppressantide kasutamist, sest need võivad häirida pembrolizumabi farmakodünaamilist aktiivsust ja efektiivsust. Süsteemseid kortikosteroidide või teisi immunosuppressante võib siiski immuunvahendatud kõrvaltoimete raviks kasutada pärast ravi alustamist pembrolizumabiga (vt lõik 4.4). Kortikosteroidide saab kasutada ka premedikatsiooniks, kui pembrolizumabi kasutatakse kombinatsioonis kemoteeraapiaga, nt antiemeetiliseks profülaktikaks ja/või kemoteeraapiast tingitud kõrvaltoimete leevendamiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal pembrolizumabiga ja vähemalt 4 kuud pärast pembrolizumabi viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Pembrolizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Pembrolizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooniuuringuid läbi viidud, kuid raseduse hiiremudelites on näidatud, et PD-L1 signaaliülekanne blokeerimine häirib tolerantsust loote suhtes, mis põhjustab sagedasemat loote kaotust (vt lõik 5.3). Need tulemused näitavad toimemehhanismil põhinevat võimalikku riski, et pembrolizumabi manustamine raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustust, sealhulgas tõsta aborti või surnultsünni määrasid. Inimese immunoglobuliinid G4 (IgG4) läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri; seetõttu, olles IgG4, võib pembrolizumab üle kanduda emalt arenevale lootele. Pembrolizumabi ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi pembrolizumabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas pembrolizumab eritub inimese rinnapiima. Kuna on teada, et antikehad võivad erituda inimese rinnapiima, ei saa riski vastsündinutele/imikutele välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine pembrolizumabiga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja pembrolizumabi ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Pembrolizumabi võimalike toimete kohta fertiilsusele andmed puuduvad. Korduvtoksilisuse uuringutes kestusega 1 kuu ja 6 kuud ei esinenud märkimisväärsed toimeid emaste ega isaste ahvide reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pembrolizumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pembrolizumabi manustamise järgselt on mõnel patsiendil teatatud pearinglusest ja väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Pembrolizumabi seostatakse kõige sagedamini immuunvahendatud kõrvaltoimetega. Suurem osa nendest, sealhulgas tõsised kõrvaltoimed, paranesid pärast sobiva ravi alustamist või pembrolizumabi ravi ärajätmist (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool). Allpool ja tabelis 2 esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil kogutud teatistel, sõltumata uurija hinnangust nende põhjuslikule seosele.

Pembrolizumabi monoterapia (vt lõik 4.2)

Kliinilistes uuringutes on pembrolizumabi monoterapia ohutust hinnatud 7631-l erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil nelja annuse (2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel, 200 mg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel) korral. Selles patsiendipopulatsioonis oli jälgimisperioodi mediaan 8,5 kuud (vahemikus 1 päev kuni 39 kuud) ja pembrolizumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (31%), kõhulahtisus (22%) ja iiveldus (20%). Enamik monoterapia korral teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunvahendatud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4). Immuunvahendatud kõrvaltoimete esinemissagedus oli pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi rühmas kõigi raskusastmete puhul 37% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 9% ning metastaaside ravi rühmas kõigi raskusastmete puhul 25% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 6%. Uusi immuunvahendatud kõrvaltoimeid adjuvantravi puhul ei tuvastatud.

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga, kiiritusraviga või kemoradioterapiaga (vt lõik 4.2)

Kui pembrolizumabi manustatakse kombinatsioonravis, vt enne ravi alustamist teavet kombinatsioonravi vastavate toimeainete kohta nende SPC-dest.

Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis kemoterapiaga, kiiritusraviga või kemoradioterapiaga on hinnatud kliinilistes uuringutes 6695-l erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil, kes said pembrolizumabi annuses 200 mg, 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedamad kõrvaltoimed iiveldus (51%), aneemia (50%), kõhulahtisus (35%), väsimus (35%), kõhukinnisus (32%), oksendamine (27%), neutrofiilide arvu vähenemine (26%) ja vähenenud söögiisu (26%). 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli NSCLC patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 69% ja ainult kemoterapia puhul 61%, HNSCC patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi (kemoterapia või kiiritusravi koos kemoterapiaga või ilma) puhul 80% ja kemoterapia pluss tsetuksimabi või kiiritusravi (koos kemoterapiaga või ilma) puhul 79%, söögitoru kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 86% ja ainult kemoterapia puhul 83%, TNBC-ga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 80% ja ainult kemoterapia puhul 77%, emakakaelavähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi (kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma või kombinatsioonis kemoradioterapiaga) puhul 77% ja kemoterapia (koos bevatsizumabiga või ilma või ainult kemoradioterapiaga) puhul 71%, maovähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi (kemoterapia koos trastuzumabiga või ilma) puhul 74% ja kemoterapia (koos trastuzumabiga või ilma) puhul 68%, sapiteede kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 85% ja ainult kemoterapia puhul 84%, endomeetriumi kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 59% ja ainult kemoterapia puhul 46% ning pahaloomulise pleura mesoteliomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 44% ja ainult kemoterapia puhul 30%.

Pembrolizumab kombinatsioonis türosiini kinaasi inhibiitoriga (TKI) (vt lõik 4.2)

Pembrolizumabi manustamisel kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga lugege enne ravi alustamist aksitiniibi või lenvatiniibi SPC-d. Täiendavat teavet lenvatiniibi ohutuse kohta seoses kaugelearenenud RCC-ga lugege Kisplyx'i SPC-st ja seoses kaugelearenenud EC-ga Lenvima SPC-st. Täiendavat teavet aksitiniibi ohutuse kohta maksaensüümide aktiivsuse suurenemise korral vt ka lõik 4.4.

Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga kaugelearenenud RCC korral ja kombinatsioonis lenvatiniibiga kaugelearenenud EC korral on hinnatud kokku 1456-l kaugelearenenud RCC-ga või kaugelearenenud EC-ga patsiendil, kes said kliinilistes uuringutes 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel ja vastavalt vajadusele kas 5 mg aksitiniibi kaks korda ööpäevas või 20 mg lenvatiniibi üks kord ööpäevas. Nendes patsiendirühmades olid kõige sagedamad kõrvaltoimed kõhulahtisus (58%), hüpertensioon (54%), hüpotüreos (46%), väsimus (41%), vähenenud söögiisu (40%), iiveldus (40%), liigesevalu (30%), oksendamine (28%), kehakaalu vähenemine (28%), düsfoonia (28%), kõhuvalu (28%), proteiinuuria (27%), palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom (26%), lööve (26%), stomatiit (25%), kõhukinnisus (25%), lihaste ja luustiku valu (23%), peavalu (23%) ja kõha (21%). 3...5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli RCC-ga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi korral kas aksitiniibi või lenvatiniibiga 80% ja ainult sunitiniibi korral 71%. EC-ga patsientidel oli 3...5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral lenvatiniibiga 89% ja ainult kemoterapia korral 73%.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Tabelis 2 on loetletud kliinilistes uuringutes pembrolizumabi kasutamisel monoterapiaga või kombinatsioonis kemoterapiaga, kiiritusraviga või kemoradioterapiaga või teiste kasvaja ravimitega esinenud või pembrolizumabi turuletulekujärgsel kasutamisel teatatud kõrvaltoimed. Need toimed on toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad ainult pembrolizumabi või ainult kombinatsioonravi toimeainete manustamisel, võivad esineda ka nende ravimpreparaatide kombinatsioonravi ajal, isegi kui neist kõrvaltoimetest ei ole teatatud kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes.

Täiendavat ohutusala teavet pembrolizumabi manustamisel kombinatsioonravis vt vastavate kombinatsioonravi toimeainete SPC-dest.

Tabel 2. Kõrvaltoimed pembrolizumabiga ravitud patsientidel[†]

MedDRA organ-süsteemi klass ja esinemissageduse kategooria	Monoterapia	Kombinatsioonis kemoterapiaga, kiiritusraviga või kemoradioterapiaga	Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Väga sage			kuseteede infektsioon
Sage	pneumoonia	pneumoonia	pneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Väga sage	aneemia	aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia	aneemia
Sage	trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia	febrilne neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia	neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia

MedDRA organ-süsteemi klass ja esinemis-sageduse kategooria	Monoteraapia	Kombinatsioonis kemoteraapiaga, kiiritusraviga või kemoradioteraapiaga	Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga
Aeg-ajalt	leukopeenia, immuuntrombotsütopeenia, eosinofiilia	hemolüütiline aneemia*, eosinofiilia	eosinofiilia
Harv	hemolüütiline aneemia*, hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos, isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	immuuntrombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired			
Sage	infusioonireaktsioon*	infusioonireaktsioon*	infusioonireaktsioon*
Aeg-ajalt	sarkoidoos*		
Harv		sarkoidoos	
Teadmata	soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon		
Endokriinsüsteemi häired			
Väga sage	hüpotüreos*	hüpotüreos*	hüpotüreos
Sage	hüpertüreos	neerupealiste puudulikkus*, hüpertüreos*, türeoidiit*	neerupealiste puudulikkus*, hüpertüreos, türeoidiit*
Aeg-ajalt	neerupealiste puudulikkus*, hüpofüsiit*, türeoidiit*	hüpofüsiit*	hüpofüsiit*
Harv	hüpoparatüreoidism	hüpoparatüreoidism	hüpoparatüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Väga sage	söögiisu vähenemine	hüpokaleemia, söögiisu vähenemine	söögiisu vähenemine
Sage	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia	hüponatreemia, hüpokaltseemia	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia
Aeg-ajalt	1. tüüpi suhkurtõbi*	1. tüüpi suhkurtõbi*	1. tüüpi suhkurtõbi*
Psühhiaatrilised häired			
Väga sage		unetus	
Sage	unetus		unetus
Närvisüsteemi häired			
Väga sage	peavalu	perifeerne neuropaatia, peavalu	peavalu, düsgeusia
Sage	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia, düsgeusia	pearinglus, düsgeusia	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia
Aeg-ajalt	müasteeniline sündroom*, epilepsia	entsefaliit*, epilepsia, letargia	müasteeniline sündroom*, entsefaliit*
Harv	Guillaini-Barré sündroom*, entsefaliit*, müeliit*, optiline neuriit, meningiit (aseptiline)*	müasteeniline sündroom*, Guillaini-Barré sündroom*, müeliit, optiline neuriit, meningiit (aseptiline)	optiline neuriit
Silma kahjustused			
Sage	silmade kuivus	silmade kuivus	silmade kuivus
Aeg-ajalt	uveiit*	uveiit*	uveiit*

MedDRA organ-süsteemi klass ja esinemis-sageduse kategooria	Monoteraapia	Kombinatsioonis kemoteraapiaga, kiiritusraviga või kemoradioteraapiaga	Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga
Harv	Vogt-Koyanagi-Harada sündroom		Vogt-Koyanagi-Harada sündroom
Südame häired			
Sage	südamearütmia [‡] (kaasa arvatud kodade virvendus)	südamearütmia [‡] (kaasa arvatud kodade virvendus)	südamearütmia [‡] (kaasa arvatud kodade virvendus)
Aeg-ajalt	müokardiit, perikardiit*, perikardi efusioon	müokardiit*, perikardiit*, perikardi efusioon	müokardiit, perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired			
Väga sage			hüpertensioon
Sage	hüpertensioon	hüpertensioon	
Aeg-ajalt		vaskuliit*	vaskuliit*
Harv	vaskuliit*		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Väga sage	düspnoe, köha	düspnoe, köha	düspnoe, köha
Sage	pneumoniit*	pneumoniit*	pneumoniit*
Seedetrakti häired			
Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu*, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus	kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu*, kõhukinnisus	kõhulahtisus, kõhuvalu*, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Sage	koliit*, suu kuivus	koliit*, gastriit*, suu kuivus	koliit*, pankreatiit*, gastriit*, suu kuivus
Aeg-ajalt	pankreatiit*, gastriit*, seedetrakti haavand*	pankreatiit*, seedetrakti haavand*	seedetrakti haavand*
Harv	pankrease eksokriinne alatalitus, peensoole perforatsioon, tsöliaakia	pankrease eksokriinne alatalitus, peensoole perforatsioon, tsöliaakia	peensoole perforatsioon
Teadmata			pankrease eksokriinne alatalitus, tsöliaakia
Maksa ja sapiteede häired			
Sage	hepatiit*	hepatiit*	hepatiit*
Harv	skleroseeriv kolangiit	skleroseeriv kolangiit*	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Väga sage	kihelus*, lööve*	lööve*, alopeetsia, kihelus*	lööve*, kihelus*
Sage	rasked nahareaktsioonid*, erüteem, dermatiit, kuiv nahk, vitiliigo*, ekseem, alopeetsia, akneformne dermatiit	rasked nahareaktsioonid*, erüteem, dermatiit, kuiv nahk, akneformne dermatiit, ekseem	rasked nahareaktsioonid*, dermatiit, kuiv nahk, erüteem, akneformne dermatiit, alopeetsia
Aeg-ajalt	psoriaas, lihenoidne keratoos*, paapul, juuste värvuse muutus	psoriaas, lihenoidne keratoos*, vitiliigo*, paapul	ekseem, lihenoidne keratoos*, psoriaas, vitiliigo*, paapul, juuste värvuse muutus
Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, nodoosne erüteem, toksiline epidermise nekrolüüs	Stevensi-Johnsoni sündroom, nodoosne erüteem, juuste värvuse muutus	toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom

MedDRA organ-süsteemi klass ja esinemissageduse kategooria	Monoteraapia	Kombinatsioonis kemoteraapiaga, kiiritusraviga või kemoradioteraapiaga	Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Väga sage	lihaste ja luustiku valu*, liigesevalu	lihaste ja luustiku valu*, liigesevalu	liigesevalu, lihaste ja luustiku valu*, müosiit*, valu jäsemetes
Sage	müosiit*, valu jäsemetes, artriit*	müosiit*, valu jäsemetes, artriit*	artriit*
Aeg-ajalt	tenosünoviit*	tenosünoviit*	tenosünoviit*
Harv	Sjögreni sündroom	Sjögreni sündroom	Sjögreni sündroom
Neerude ja kuseteede häired			
Sage		äge neerupuudulikkus	nefriit*
Aeg-ajalt	nefriit*	nefriit*, mittenakkuslik tsüstiit	
Harv	mittenakkuslik tsüstiit		mittenakkuslik tsüstiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem*, pürektsia	väsimus, jõuetus, pürektsia, ödeem*	väsimus, jõuetus, ödeem*, pürektsia
Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad	gripitaoline haigus, külmavärinad	gripitaoline haigus, külmavärinad
Uuringud			
Väga sage		alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	lipaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine
Sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine	vere bilirubiinisalduse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, hüperkaltseemia	amülaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia
Aeg-ajalt	amülaasi aktiivsuse suurenemine	amülaasi aktiivsuse suurenemine	

*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis 2, ei pruugi täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju.

‡Põhineb standardpäringul, sh bradüarütmiaid ja tahhüarütmiaid.

*Järgmised mõisted viitavad pigem meditsiinilist seisundit kirjeldavate seotud juhtude rühmale kui ühele juhule:

- hemolüütiline aneemia (autoimmuunne hemolüütiline aneemia ja Coombs-negatiivne hemolüütiline aneemia)

- infusioonireaktsioon (ravimi ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon, ülitundlikkus, infusiooniga seotud ülitundlikkusreaktsioon, tsütokiinide vabanemise sündroom ja seerumtõbi)
- sarkoidoos (naha sarkoidoos ja kopsu sarkoidoos)
- hüpotüreos (müksödeem, immuunvahendatud hüpotüreos ja autoimmuunne hüpotüreos)
- neerupealiste puudulikkus (Addisoni tõbi, äge neerupealiste puudulikkus, sekundaarne neerupealiste puudulikkus, ja primaarne neerupealiste puudulikkus)
- türeoidiit (autoimmuunne türeoidiit, alaäge türeoidiit, kilpnäärme häire, äge türeoidiit ja immuunvahendatud türeoidiit)
- hüpertüreos (Gravesi tõbi)
- hüpofüsiit (hüpopituitarism ja lümfotsütaarne hüpofüsiit)
- 1. tüüpi suhkurtõbi (diabeetiline ketoatsidoos)
- müasteeniline sündroom (*myasthenia gravis*, kaasa arvatud ägenemine)
- entsefaliit (autoimmuunne entsefaliit ja mitteinfektsioosne entsefaliit)
- Guillaini-Barré sündroom (aksonaalne neuropaatia ja demüeliniseeriv polüneuropaatia)
- müeliit (kaasa arvatud transversaalne müeliit)
- aseptiline meningiit (meningiit ja mitteinfektsioosne meningiit)
- uveit (korioretiniit, iriit ja iridotsükliit)
- müokardiit (autoimmuunne müokardiit)
- perikardiit (autoimmuunne perikardiit, pleuroperikardiit ja müoperikardiit)
- vaskuliit (kesknärvisüsteemi vaskuliit, aortiit ja hiidrakuline arteriit)
- pneumoniit (interstitsiaalne kopsuhaigus, organiseeruv pneumoonia, immuunvahendatud pneumoniit immuunvahendatud kopsuhaigus ja autoimmuunne kopsuhaigus)
- kõhuvalu (ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu ja alakõhuvalu)
- koliit (mikroskoopiline koliit, enterokoliit, hemorraagiline enterokoliit, autoimmuunne koliit ja immuunvahendatud enterokoliit)
- gastriit (erosiivne gastriit, hemorraagiline gastriit ja immuunvahendatud gastriit)
- pankreatiit (autoimmuunne pankreatiit, äge pankreatiit ja immuunvahendatud pankreatiit)
- seedetrakti haavand (maohaavand ja kaksteistsõrmiku haavand)
- hepatiit (autoimmuunne hepatiit, immuunvahendatud hepatiit, ravimite tingitud maksakahjustus ja äge hepatiit)
- skleroseeriv kolangiit (immuunvahendatud kolangiit)
- kihelus (urtikaaria, papuloosne urtikaaria ja genitaalpiirkonna kihelus)
- lööve (erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve, villiline lööve ja genitaalpiirkonna lööve)
- rasked nahareaktsioonid (eksfoliatiivne lööve, pemfigus ja ≥ 3 . raskusastme: kutaanne vaskuliit, bulloosne dermatiit, eksfoliatiivne dermatiit, generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, lame lihhen, suuõõne lame lihhen, pemfigoid, kihelus, genitaalpiirkonna kihelus, lööve, erütematoosne lööve, makulopapuloosne lööve, pruriitiline lööve, pustulaarne lööve, nahanekroos ja toksiline nahalööve)
- vitiliigo (naha depigmentatsioon, naha hüpopigmentatsioon ja silmalau hüpopigmentatsioon)
- lihhenoidne keratoos (lame lihhen ja skleroseeriv lihhen)
- lihas-skeleti valu (lihas-skeleti ebamugavustunne, seljavalu, lihas-skeleti jäikus, lihas-skeleti rindkerevalu ja kõrkael)
- müosiit (müalgia, müopaatia, nekrotiseeriv müosiit, reumaatiline polümüalgia ja rabdomüolüüs)
- artriit (liigese turse, polüartriit, liigese efusioon, autoimmuunne artriit ja immuunvahendatud artriit)
- tenosünoviit (tendiniit, sünoviit ja kõõlusevalu)
- nefriit (autoimmuunne nefriit, immuunvahendatud nefriit, tubulointerstitsiaalne nefriit ja neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus või äge neerukahjustus nefriidi ilmingutega, nefrootiline sündroom, glomerulonefriit, membranoosne glomerulonefriit ja äge glomerulonefriit)
- ödeem (perifeersed tursed, generaliseerunud turse, vedeliku ülekoormus, vedelikupeetus, silmalaugude turse ja huulte turse, näo turse, piirdunud turse ja periorbitaalne turse)

Pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga (vt lõik 4.2)

Kui pembrolizumabi manustatakse kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga, tuleb enne ravi alustamist lugeda enfortumabvedotiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga on hinnatud 564-l mitteresetseeritava või metastaseerunud uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kes said iga 21-päevase tsükli 1. päeval 200 mg pembrolizumabi ning 1. ja 8. päeval enfortumabvedotiini annuses 1,25 mg/kg.

Üldiselt täheldati pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsiooni korral suuremat kõrvaltoimete esinemissagedust kui pembrolizumabi monoterapiaga korral, mis on seotud enfortumabvedotiini osalusega ning kombinatsioonravi pikema kestusega.

Kõrvaltoimed olid üldiselt sarnased nendega, mis esinesid pembrolizumabi või enfortumabvedotiini monoterapiat saanud patsientidel. Makulopapuloosse lööbe esinemissagedus oli kõigi raskusastmete puhul 36% (3. kuni 4. raskusaste: 10%), mis on suurem kui on täheldatud pembrolizumabi monoterapiaga.

Üldiselt oli kõrvaltoimete sagedus ≥ 65 -aastaste patsientide seas suurem kui < 65 -aastastel, seda

eeskätt tõsiste kõrvaltoimete (vastavalt 56,3% ja 35,3%) ja ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimete puhul (vastavalt 80,3% ja 64,2%), mis sarnaneb kemoterapia võrdlusravimi puhul täheldatuga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Andmed järgnevate immuunvahendatud kõrvaltoimete kohta põhinevad patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes pembrolizumabi neljas annuses (2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel, 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel või 200 mg iga 3 nädala järel) (vt lõik 5.1). Nende kõrvaltoimete käsitlemise juhised on kirjeldatud lõigus 4.4.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4)

Immuunvahendatud pneumoniit

Pneumoniit esines 324-l (4,2%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3., 4. või 5. raskusastme juhud vastavalt 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) ja 9 (0,1%) patsiendil. Pneumoniidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 3,9 kuud (vahemik: 2 päeva kuni 27,2 kuud). Mediaanne kestus oli 2,0 kuud (vahemik: 1 päev kuni 51,0+ kuud). Pneumoniit esines sagedamini patsientidel, kellel oli anamneesis rindkere kiiritusravi (8,1%), võrreldes patsientidega, kes eelnevalt ei olnud rindkere kiiritusravi saanud (3,9%). Pneumoniidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 131 (1,7%) patsienti. Pneumoniit paranes 196 patsiendil, 6 patsiendil jääknähtudega.

NSCLC patsientide seas esines pneumoniit 230-l (6,1%), sh 2., 3., 4. või 5. astme juhtusid vastavalt 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) ja 10 (0,3%) patsiendil. Lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC patsientide seas esines pneumoniit 8,9%-l varem rindkere kiiritusravi saanud patsientidest. Uuringutes KEYNOTE-087 (n = 210) ja KEYNOTE-204 (n = 148) osalenud cHL-ga patsientidel oli pneumoniidi (kõik raskusastmed) esinemissagedus vastavalt vahemikus 5,2% kuni 10,8%.

Immuunvahendatud koliit

Koliit esines 158-l (2,1%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 49 (0,6%), 82 (1,1%) ja 6 (0,1%) patsiendil. Koliidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 4,3 kuud (vahemik: 2 päeva kuni 24,3 kuud). Mediaanne kestus oli 1,1 kuud (vahemik 1 päev kuni 45,2 kuud). Koliidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 48 (0,6%) patsienti. Koliit paranes 132 patsiendil, 2 patsiendil jääknähtudega. CRC-ga patsientidel, kes said raviks pembrolizumabi monoterapiat (n = 153), oli koliidi esinemissagedus 6,5% (kõik raskusastmed), sellest 2,0% 3. raskusastme juhud ja 1,3% 4. raskusastme juhud.

Immuunvahendatud hepatiit

Hepatiit esines 80-l (1,0%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 12 (0,2%), 55 (0,7%) ja 8 (0,1%) patsiendil. Hepatiidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 3,5 kuud (vahemik: 8 päeva kuni 26,3 kuud). Mediaanne kestus oli 1,3 kuud (vahemik: 1 päev kuni 29,0+ kuud). Hepatiidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 37 (0,5%) patsienti. Hepatiit paranes 60 patsiendil.

Immuunvahendatud nefriit

Nefriit esines 37-l (0,5%) pembrolizumabi monoterapiiana saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 11 (0,1%), 19 (0,2%) ja 2 ($< 0,1\%$) patsiendil. Nefriidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 4,2 kuud (vahemik: 12 päeva kuni 21,4 kuud). Mediaanne kestus oli 3,3 kuud (vahemik: 6 päeva kuni 28,2+ kuud). Nefriidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 17 (0,2%) patsienti. Nefriit paranes 25 patsiendil, 5 patsiendil jääknähtudega. Mittelamerakk-NSCLC patsientidel, kes said pembrolizumabi kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava kemoterapiaga (n = 488), oli nefriidi esinemissagedus 1,4% (kõik raskusastmed), seejuures 3. raskusastme juhtusid 0,8% ja 4. raskusastme juhtusid 0,4%.

Immuunvahendatud endokrinopaatia

Neerupealiste puudulikkus esines 74-l (1,0%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 34 (0,4%), 31 (0,4%) ja 4 (0,1%) patsiendil. Neerupealiste puudulikkuse avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 5,4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 23,7 kuud).

Mediaanne kestus ei saanud (vahemik: 3 päeva kuni 40,1+ kuud). Neerupealiste puudulikkuse tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 13 (0,2%) patsienti. Neerupealiste puudulikkus paranes 28 patsiendil, 11-l jääknähtudega.

Hüpfüsiit esines 52-l (0,7%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 23 (0,3%), 24 (0,3%) ja 1 (< 0,1%) patsiendil. Hüpfüsiidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 5,9 kuud (vahemik: 1 päev kuni 17,7 kuud). Mediaanne kestus oli 3,6 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 48,1+ kuud). Hüpfüsiidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 14 (0,2%) patsienti. Hüpfüsiit paranes 23 patsiendil, 8-l jääknähtudega.

Hüpertüreooosi esines 394-l (5,2%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2. või 3. raskusastme juhud vastavalt 108 (1,4%) ja 9 (0,1%) patsiendil. Hüpertüreooosi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 1,4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 23,2 kuud). Mediaanne kestus oli 1,6 kuud (vahemik: 4 päeva kuni 43,1+ kuud). Hüpertüreooosi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 4 (0,1%) patsienti. Hüpertüreooos paranes 326 (82,7%) patsiendil, 11 patsiendil jääknähtudega. Melanoomi, NSCLC ja RCC-ga patsientidel, kes said ravi pembrolizumabi monoterapiaga adjuvantravi rühmas (n = 2060), oli hüpertüreooosi esinemissagedus 11,0% ning enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega.

Hüpotüreooos esines 939-l (12,3%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2. või 3. raskusastme juhud vastavalt 687 (9,0%) ja 8 (0,1%) patsiendil. Hüpotüreooosi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 3,4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 25,9 kuud). Mediaanne kestus ei saanud (vahemik: 2 päeva kuni 63,0+ kuud). Hüpotüreooosi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 6 (0,1%) patsienti. Hüpotüreooos paranes 216 (23,0%) patsiendil, 16 patsiendil jääknähtudega. Hüpotüreooosi esinemissagedus cHL patsientide (n = 389) seas oli 17%, kõik 1. või 2. raskusastmega. Korduva või metastaatilise HNSCC patsientidel, kes said pembrolizumabi monoterapiat (n = 909), oli hüpotüreooosi esinemissagedus 16,1% (kõik raskusastmed), sh 3. raskusastmega 0,3%. Korduva või metastaatilise HNSCC patsientidel, kes said ravi pembrolizumabi ja plaatinat ning 5-FU-d sisaldava kemoterapia kombinatsiooniga (n = 276), oli hüpotüreooosi esinemissagedus 15,2%, kõik 1. või 2. raskusastmega. Lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava HNSCC patsientidel, kes said neoadjuvantravina pembrolizumabi ja adjuvantravina pembrolizumabi kombinatsioonis kiiritusraviga koos samaaegse tsisplatiiniga (n = 361), oli hüpotüreooosi esinemissagedus 24,7%, kõik 1. või 2. raskusastmega. Pembrolizumabi ja aksitiniibi või lenvatiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel (n = 1456) oli hüpotüreooosi esinemissagedus 46,2% (kõik raskusastmed) ning 0,8% oli 3. või 4. raskusastmega. Melanoomi, NSCLC ja RCC-ga patsientidel, kes said ravi pembrolizumabi monoterapiaga adjuvantravi rühmas (n = 2060), oli hüpotüreooosi esinemissagedus 18,5% ning enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega.

Immuunvahendatud nahareaktsioonid

Immuunvahendatud raskeid nahareaktsioone esines 130 (1,7%) patsiendil, sh 2., 3., 4. ja 5. astme juhud vastavalt 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) ja 1 (< 0,1%) pembrolizumabiga ravitud patsiendil. Mediaanne aeg raskete nahareaktsioonide alguseni oli 2,8 kuud (vahemikus 2 päeva kuni 25,5 kuud). Mediaanne kestus oli 1,9 kuud (vahemikus: 1 päev kuni 47,1+ kuud). Raske nahareaktsiooni tõttu katkestati ravi pembrolizumabiga 18 (0,2%) patsiendil. Rasked nahareaktsioonid lahenesid 95 patsiendil, 2-l jääknähtudega.

Harvadel juhtudel esines SJS ja TEN juhtumeid, mis mõnel juhul lõppesid surmaga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Allogeense HSCT tüsistused cHL korral

Uuringus KEYNOTE-013 osalenud 14-st patsiendist, kellel pärast ravi pembrolizumabiga jätkati allogeense HSCT-ga, tekkis 6 patsiendil äge GVHD ja 1 patsiendil krooniline GVHD, ükski neist juhtudest ei lõppenud surmaga. Kahel patsiendil tekkis maksa VOD, mis ühel juhul lõppes surmaga. Ühel patsiendil tekkis siirdamisjärgne sündroom (*engraftment syndrome post-transplant*).

Uuringus KEYNOTE-087 osalenud 32-st patsiendist, kellel pärast ravi pembrolizumabiga jätkati allogeense HSCT-ga, tekkis 16 patsiendil äge GVHD ja 7 patsiendil krooniline GVHD, mis kahel

juhul lõppesid surmaga. Ühelgi patsiendil ei tekkinud maksa VOD. Ühelgi patsiendil ei tekkinud siirdamisjärgset sündroomi.

Uuringus KEYNOTE-204 osalenud 14-st patsiendist, kellel pärast ravi pembrolizumabiga jätkati allogeense HSCT-ga, tekkis 8 patsiendil äge GVHD ja 3 patsiendil krooniline GVHD, ükski neist juhtudest ei lõppenud surmaga. Ühelgi patsiendil ei tekkinud maksa VOD. Ühel patsiendil tekkis siirdamisjärgne sündroom.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni kasutamisel RCC korral

Ühes kliinilises uuringus, kus eelnevalt ravimata RCC-ga patsiendid said pembrolizumabi kombinatsioonis aksitiniibiga, täheldati oodatavast suurema esinemissagedusega 3. ja 4. raskusastme ALAT-i aktiivsuse suurenemist (20%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist (13%). Aja mediaan ALAT-i aktiivsuse suurenemise alguseni oli 2,3 kuud (vahemik: 7 päeva kuni 19,8 kuud). Kõigist patsientidest, kellel esines ALAT-i väärtuste suurenemine ≥ 3 korda üle ULN (2...4. raskusaste, $n = 116$), taandus ALAT 0...1. raskusastmeni 94%-l. Viiskümmend üheksa protsenti ALAT-i aktiivsuse suurenemisega patsientidest said süsteemseid kortikosteroide. Paranenud patsientidest 92 (84%) taasalustas ravi kas pembrolizumabi (3%) või aksitiniibi (31%) monoterapiaga või mõlema ravimiga (50%). Neist patsientidest 55%-l ei esinenud korduvat ALAT-i aktiivsuse suurenemist > 3 korda üle ULN; kõik patsiendid, kellel esines korduv ALAT-i aktiivsuse suurenemine > 3 korda üle ULN, paranesid. 5. raskusastme maksa kõrvaltoimeid ei esinenud.

Kõrvalekalded laborianalüüsides

Pembrolizumabi monoterapiaga ravi saavatel patsientidel esines ravieelse tasemega võrreldes 3. või 4. raskusastmeni ulatuvaid kõrvalekaldeid laboratoorsetes analüüsides järgmise protsentuaalse osakaaluga: lümfotsüütide arvu vähenemine 9,9%, naatriumisisalduse vähenemine 7,3%, hemoglobiinisalduse vähenemine 5,7%, glükoosisalduse suurenemine 4,6%, fosfaadisalduse vähenemine 4,5%, ALAT aktiivsuse suurenemine 3,1%, ASAT aktiivsuse suurenemine 2,9%, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine 2,6%, kaaliumisisalduse vähenemine 2,2%, neutrofiilide arvu vähenemine 2,1%, bilirubiinisalduse suurenemine 1,7%, trombotsüütide arvu vähenemine 1,7%, kaaliumisisalduse suurenemine 1,7%, kaltsiumisisalduse suurenemine 1,6%, albumiinisalduse vähenemine 1,4%, kaltsiumisisalduse vähenemine 1,3%, kreatiniinisalduse suurenemine 1,2%, leukotsüütide arvu vähenemine 0,8%, magneesiumisisalduse suurenemine 0,8%, glükoosisalduse vähenemine 0,6%, magneesiumisisalduse vähenemine 0,2% ja naatriumisisalduse suurenemine 0,2%.

Patsientide seas, kes said ravi pembrolizumabi ja kemoterapiaga, kiiritusravi või kemoradioterapiaga kombinatsiooniga, olid nende patsientide protsentuaalsed osakaalud, kellel esines laboratoorsete kõrvalekallete muutus võrreldes ravieelsega astmeni 3 või 4, järgmised: neutrofiilide arvu vähenemine 36,2%, lümfotsüütide arvu vähenemine 31,9%, leukotsüütide arvu vähenemine 23,7%, hemoglobiini vähenemine 20,3%, trombotsüütide arvu vähenemine 11,84%, naatriumi sisalduse vähenemine 9,6%, kaaliumi sisalduse vähenemine 7,8%, fosfaadi sisalduse vähenemine 7,2%, glükoosi sisalduse suurenemine 5,5%, ALAT aktiivsuse suurenemine 5,2%, ASAT aktiivsuse suurenemine 4,6%, kaltsiumi sisalduse vähenemine 3,4%, bilirubiini sisalduse suurenemine 3,0%, kaaliumi sisalduse suurenemine 2,9%, kreatiniini sisalduse suurenemine 2,9%, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine 2,4%, albumiini sisalduse vähenemine 2,2%, kaltsiumi sisalduse suurenemine 1,6%, glükoosi sisalduse vähenemine 0,8% ja naatriumi sisalduse suurenemine 0,4%.

Pembrolizumabi ja aksitiniibi või lenvatinibi kombinatsiooniga ravitud patsientide seas oli patsientide protsentuaalne osakaal, kellel esines muutus algväärtusest 3. või 4. raskusastme laboratoorse kõrvalekalteni, järgmine: lipaasi aktiivsuse suurenemine 23,0% (ei määratud pembrolizumabi ja aksitiniibiga ravitud patsientidel), lümfotsüütide arvu vähenemine 12,3%, naatriumisisalduse vähenemine 11,4%, amülaasi aktiivsuse suurenemine 11,2%, triglütseriidide sisalduse suurenemine 11,2%, ALAT-i aktiivsuse suurenemine 10,4%, ASAT-i aktiivsuse suurenemine 8,9%, glükoosisalduse suurenemine 7,8%, fosfaadisalduse vähenemine 6,8%, kaaliumisisalduse vähenemine 6,1%, kaaliumisisalduse suurenemine 5,1%, kolesteroolisisalduse suurenemine 4,5%, kreatiniinisalduse suurenemine 4,4%, hemoglobiinisalduse vähenemine 4,2%, neutrofiilide arvu vähenemine 4,0%, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine 3,1%, trombotsüütide arvu

vähenev 3,0%, bilirubiinisalduse suurenemine 2,8%, kaltsiumisisalduse vähenev 2,2%, magneesiumisisalduse suurenemine 2,2%, leukotsüütide arvu vähenev 1,7%, magneesiumisisalduse vähenev 1,5%, protrombiini INR suurenemine 1,5%, glükoosisalduse vähenev 1,4%, albumiinisalduse vähenev 1,2%, kaltsiumisisalduse suurenemine 1,0%, naatriumisalduse suurenemine 0,4% ja hemoglobiinisalduse suurenemine 0,1%.

Immunogeensus

Iga kolme nädala järel 2 mg/kg kehakaalu kohta, iga kolme nädala järel 200 mg või iga kahe või kolme nädala järel 10 mg/kg kehakaalu kohta pembrolizumabi monoterapiiana saanud patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes oli 2034-st hinnatavast patsiendist 36-l (1,8%) analüüs positiivne ravist tingitud pembrolizumabi vastaste antikehade suhtes, kellest 9-l (0,4%) patsiendil olid pembrolizumabi vastased neutraliseerivad antikehad. Puudusid tõendid farmakokineetika või ohutusprofiili muutuste kohta seoses pembrolizumabi vastaste siduvate või neutraliseerivate antikehade tekkega.

Lapsed

Pembrolizumabi ohutust monoterapiiana on hinnatud 161 lapsel vanuses 9 kuud kuni 17 aastat, kellel oli kaugelarenenud melanoom, lümfoom või PD-L1 positiivne kaugelarenenud, retsidiveerinud või refraktaarne soliidtuumor, annusega 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel I/II faasi uuringus KEYNOTE-051. cHL populatsioonis (n = 22) olid 11...17-aastased patsiendid. Lastel oli ohutusprofiil üldiselt sarnane sellega, mida täheldati pembrolizumabiga ravitud täiskasvanud patsientidel. Kõige sagedamad kõrvaltoimed (teatati vähemalt 20%-l lastest) olid pürektsia (33%), oksendamine (30%), peavalu (26%), kõhuvalu (22%), aneemia (21%), kõha (21%) ja kõhukinnisus (20%). Enamik monoterapiia puhul teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Seitsmekümne kuuel patsiendil (47,2%) oli vähemalt üks 3. kuni 5. raskusastme kõrvaltoime, neist 5 patsiendil (3,1%) oli vähemalt üks kõrvaltoime, mis põhjustas surma. Esinemissagedused põhinevad kõigil teatatud ravimi kõrvaltoimetel, sõltumata uurija hinnangust põhjuslikule seosele. Praegu puuduvad pikaajalised ohutusandmed pembrolizumabi kasutamise kohta IIB, IIC ja III staadiumi melanoomiga noorukite adjuvantravis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pembrolizumabi üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvajastased ained, PD-1/PDL-1 (programmeeritud rakusurma valk 1/programmeeritud rakusurma ligand 1) inhibiitorid, ATC kood: L01FF02

Toimemehhanism

KEYTRUDA on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 (programmeeritud rakusurma 1. tüüpi, *programmed cell death-1*) retseptoriga ja blokeerib selle koostoime liganditega PD-L1 ja PD-L2. PD-1 retseptor on T-raku aktiivsuse negatiivne regulaator; on näidatud, et see osaleb T-raku immuunvastuste kontrollimisel. KEYTRUDA potentseerib T-raku vastuseid, sealhulgas kasvajakasvajastaseid vastuseid blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud

antigeeni esitlevates rakkudes ja võivad olla ekspresseeritud kasvaja või teiste rakkude poolt kasvaja mikrokeskkonnas.

Lenvatiniibi antiangiogeenne toime (multi-TKI) kombinatsioonis pembrolizumabi immunostimuleeriva toimega (anti-PD-1) viib kasvaja mikrokeskkonnas T-rakkude suurenenud aktivatsioonini, mis aitab ületada esmast ja omandatud resistentsust immuunravi suhtes ning võib parandada kasvaja ravivastust võrreldes kummagi raviga eraldi. Prekliinilistes hiirte mudelites on näidatud, et PD-1 pluss TKI inhibiitorid võimendasid kasvajakavast aktiivsust võrreldes kummagi toimeainega eraldi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pembrolizumabi annuseid 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel, 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel ja 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel hinnati melanoomi või varem ravitud NSCLC kliinilistes uuringutes. Põhinedes modelleeritud ja simuleeritud annuse/ekspositsiooni seoste pembrolizumabi efektiivsuse ja ohutusega, puuduvad kliiniliselt olulised ohutuse või efektiivsuse erinevused annustes 200 mg iga 3 nädala järel, 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel ja 400 mg iga 6 nädala järel (vt lõik 4.2).

Melanoom

KEYNOTE-006: Kontrolliga uuring melanoomi patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises avatud, kontrolliga III faasi uuringus KEYNOTE-006, kus raviti kaugelearenenud melanoomiga patsiente, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 (n = 279) või 3 nädala järel (n = 277) või ipilimumabi 3 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel (n = 278). Ei olnud nõutud, et patsiendid, kellel oli BRAF V600E mutatsiooniga melanoom, oleks saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnedid esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Kasvaja staatust hinnati 12. nädalal, seejärel iga 6 nädala järel kuni 48. nädalani ning seejärel iga 12 nädala järel.

834 patsiendist 60% olid mehed, 44% 65-aastased või vanemad (mediaanne vanus oli 62 aastat (vahemik: 18...89)) ja 98% olid valge rassi esindajad. Kuuekümne viiel protsendil patsientidest oli M1c staadium, 9%-l olid anamneesis ajumetastaasid, 66% ei olnud varem ravi saanud ja 34% oli saanud eelnevalt ühte ravi. Kolmekümne ühel protsendil oli ECOG sooritusvõime 1 ja 69%-l oli ECOG sooritusvõime 0 ning 32%-l oli LDH tase tõusnud. BRAF mutatsioonidest teatati 302 (36%) patsiendil. BRAF mutatsiooniga kasvajaga patsientidest oli 139 (46%) saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS), hinnatuna kombineeritud radioloogilise ja onkoloogilise hinnangu (*Integrated Radiology and Oncology Assessment*, IRO) alusel soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST, versiooni 1.1 põhjal), ja üldine elulemus (*overall survival* OS). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus. Tabelis 3 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga, lõplikus analüüsis, mis viidi läbi pärast minimaalselt 21 kuud kestnud järeljälgimist. Lõpliku analüüsi üldise elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplani-Meieri kõverad on näidatud joonistel 1 ja 2.

Tabel 3. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-006

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel n = 277	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel n = 279	Ipilimumab 3 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel n = 278
Üldine elulemus			
Juhuga patsientide arv (%)	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	Saavutamata (24; NA)	Saavutamata (22; NA)	16 (14; 22)
Progressioonivaba elulemus			
Juhuga patsientide arv (%)	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Parim objektiivne ravivastus			
ORR % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Täielik ravivastus	13%	12%	5%
Osaline ravivastus	23%	25%	8%
Ravivastuse kestus[‡]			
Mediaan kuudes (vahemik)	Saavutamata (2,0; 22,8+)	Saavutamata (1,8; 22,8+)	Saavutamata (1,1+; 23,8+)
%, kellel ravivastus püsib pärast 18 kuud	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes ipilimumabiga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

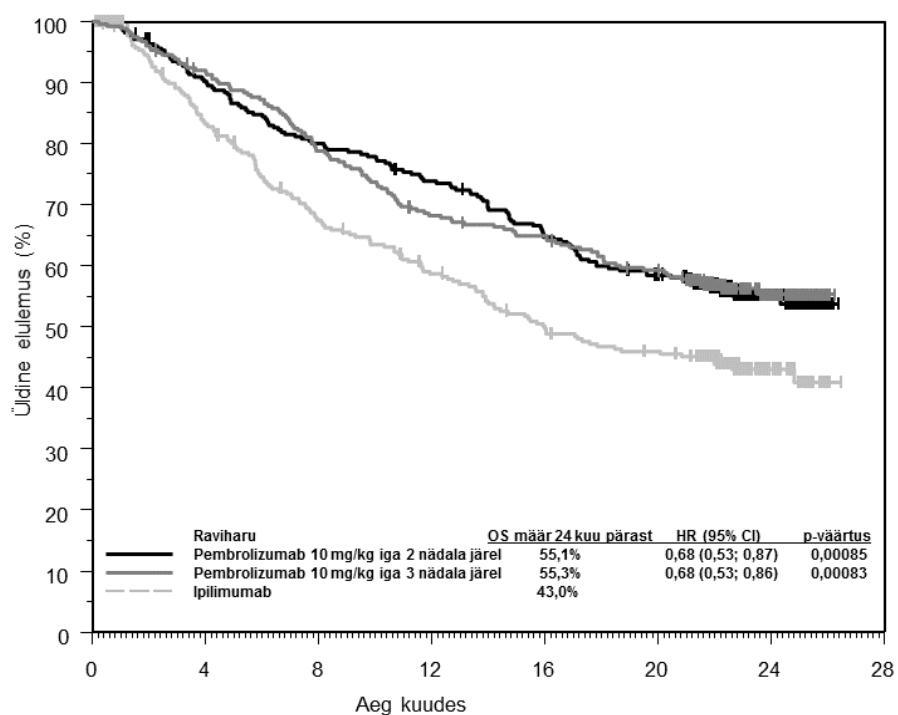
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[§] Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

NA = andmed puuduvad (*not available*)

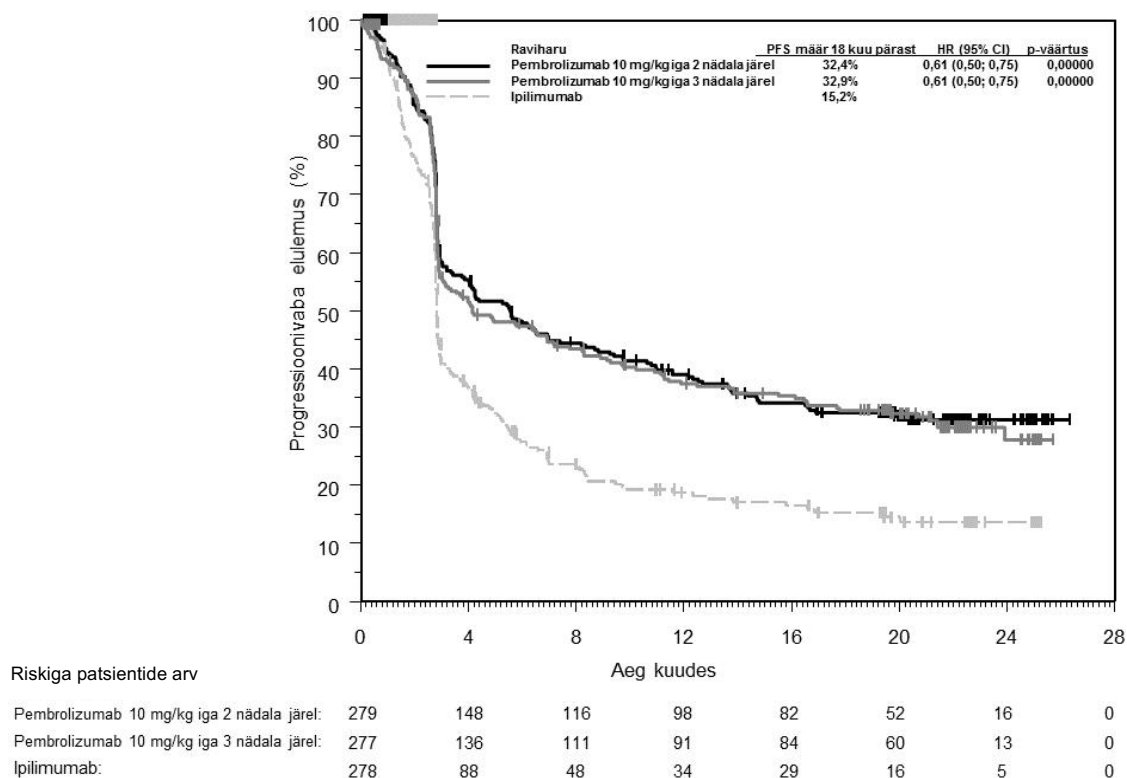
Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-006 (ravikavatsusega populatsioon)



Riskiga patsientide arv

	Aeg kuudes						
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel:	279	249	221	202	176	156	44
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel:	277	251	215	184	174	156	43
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28

Joonis 2. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-006 (ravikavatsusega populatsioon)



KEYNOTE-002: Kontrollitud uuring melanoomiga patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises topeltpimedas kontrollitud uuringus KEYNOTE-002, kus osalesid kaugelearenenud melanoomiga patsiendid, keda oli eelnevalt ravitud ipilimumabiga ja BRAF V600 mutatsiooni korral koos BRAF- või MEK-inhibiitoriga. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta (n = 180) või 10 mg/kg kehakaalu kohta (n = 181) iga 3 nädala järel või kemoteeraapiat (n = 179, sealhulgas dakarbasiin, temosolomiid, karboplatiin, paklitaksel või karboplatiin + paklitaksel). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines autoimmuunhaigus või kes said immunosupressiivset ravi; lisaks ei kaasatud patsiente, kellel olid anamneesis ipilimumabi ravist tingitud rasked või eluohtlikud immuunvahendatud kõrvaltoimed, mida määratleti kui mis tahes 4. raskusastme toksilisust või enam kui 12 nädala vältel kortikosteroidravi (> 10 mg prednisooni või sellega samaväärset ravimit ööpäevas) vajavat 3. raskusastme toksilisust; kellel oli kestev eelnevast ipilimumabi ravist tingitud ≥ 2 . raskusastme kõrvaltoime; kellel oli varem esinenud rasket ülitundlikkust teiste monoklonaalsete antikehade suhtes; kellel oli anamneesis pneumooniit või interstitsiaalne kopsuhaigus; kellel oli HIV-i, B-hepatiidi või C-hepatiidi infektsioon ja kellel oli ECOG sooritusvõime ≥ 2 .

Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnemise esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Kasvaja staatust hinnati 12. nädalal, seejärel iga 6 nädala järel kuni 48. nädalani ning seejärel iga 12 nädala järel. Kemoteeraapiat saanud patsientidel, kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progresseerumine pärast esimest haiguse kavandatud hindamist, oli võimalik üleminek kasutades topeltpimemenetlust ja saada pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel.

540 patsiendist 61% olid mehed, 43% 65-aastased või vanemad (mediaanne vanus oli 62 aastat (vahemik: 15...89)) ja 98% olid valge rassi esindajad. Kaheksakümne kahel protsendil oli M1c staadium, 73% oli eelnevalt saanud vähemalt kahte ja 32% patsientidest kolme või enamat süsteemset kaugelearenenud melanoomi ravi. Neljakümne viiel protsendil oli ECOG sooritusvõime 1, 40%-l oli LDH tase tõusnud ja 23%-l oli BRAF mutatsiooniga kasvaja.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, hinnatuna IRO alusel RECIST versiooni 1.1 põhjal, ja üldine elulemus. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus. Tabelis 4 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest lõplikus analüüsis eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel ja PFS-i Kaplani-Meieri kõver on näidatud joonisel 3. Mõlemas pembrolizumabi harus oli PFS parem võrreldes kemoteraapiaga ja pembrolizumabi annuste vahel erinevusi ei olnud. Pembrolizumabi ja kemoteraapia vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust lõplikus üldise elulemuse analüüsis, mida ei kohandatud ühest ravirühmast teise üle minemise võimalike segavate mõjude suhtes. Kemoteraapia rühma randomiseeritud patsientidest 55% viidi üle ning said järgnevalt ravi pembrolizumabiga.

Tabel 4. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-002

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel n = 180	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel n = 181	Kemoteraapia n = 179
Progressioonivaba elulemus			
Juhuga patsientide arv (%)	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
Üldine elulemus			
Juhuga patsientide arv (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-väärtus [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Mediaan kuudes (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Parim objektiivne ravivastus			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Täielik ravivastus	3%	7%	0%
Osaline ravivastus	19%	20%	5%
Ravivastuse kestus[§]			
Mediaan kuudes (vahemik)	22;8 (1,4+; 25,3+)	Saavutamata (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
%, kellel ravivastus püsib pärast 12 kuud	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

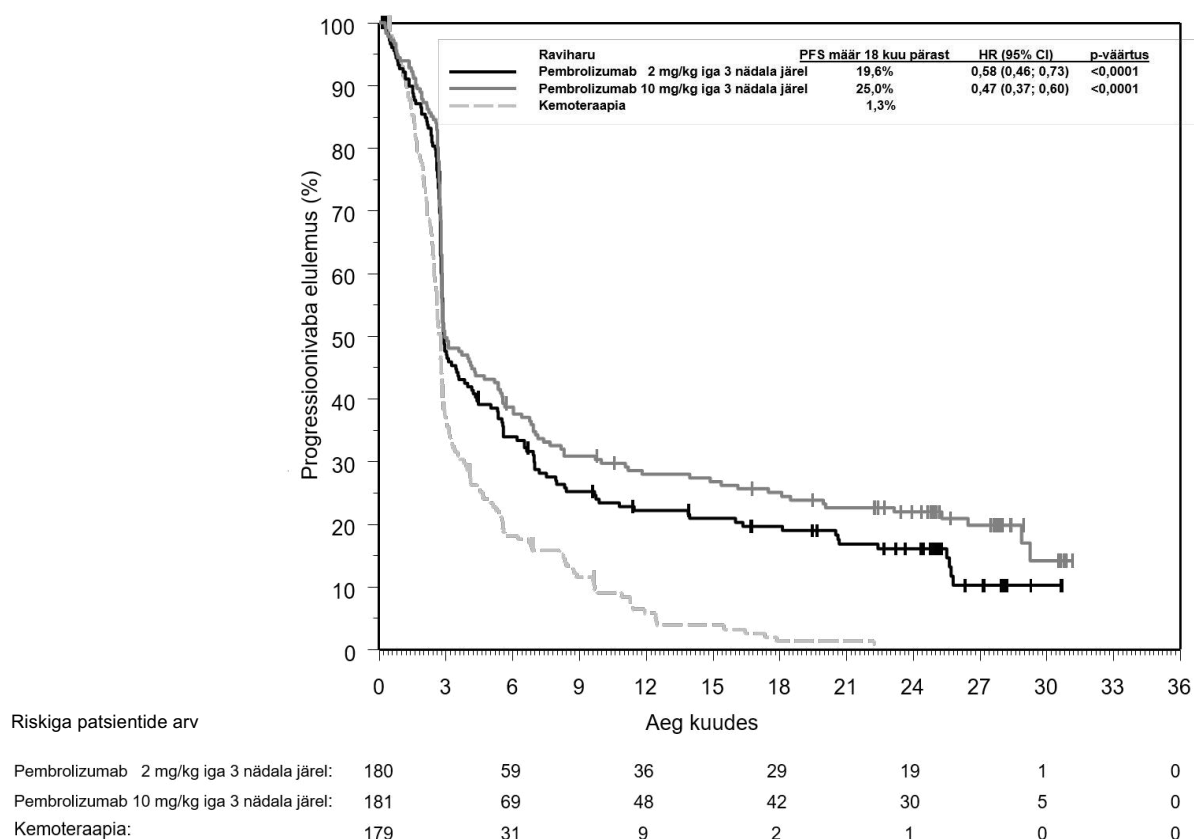
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Ei olnud statistiliselt märkimisväärne pärast mitmesuste korrigeerimist

[§] Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus lõplikus analüüsis

[¶] Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

Joonis 3. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-002 (ravikavatsusega populatsioon)



KEYNOTE-001: Avatud uuring melanoomiga patsientidel, kes olid saanud või ei olnud saanud eelnevalt ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud melanoomiga patsientidel hinnati mittekontrollitud avatud uuringus KEYNOTE-001. Efektiivsust hinnati 276 patsiendil kahes kindlaksmääratud kohordis, kus ühes olid eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiendid (ja kui BRAF V600 mutatsioon positiivne, koos BRAF- või MEK-inhibiitoriga) ning teises ipilimumabi ravi mitte saanud patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnesisid esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Uuringust välja jätmise kriteeriumid oli sarnased nagu uuringus KEYNOTE-002.

Eelnevalt ipilimumabiga ravitud 2 mg/kg kehakaalu kohta pembrolizumabi saanud 89 patsiendist 53% olid mehed, 33% 65-aastased või vanemad ja mediaanne vanus oli 59 aastat (vahemik: 18...88). Kõik peale kahe patsiendi olid valge rassi esindajad. Kaheksakümne neljal protsendil oli M1c staadium ja 8%-l patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid. Seitsekümmend protsenti oli eelnevalt saanud vähemalt kahte ja 35% patsientidest kolme või enam süsteemset kaugelearenenud melanoomi ravi. BRAF mutatsioonidest teatati 13%-l uuringus osalenutest. Kõik BRAF mutatsiooniga kasvaja patsiendid olid saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

2 mg/kg kehakaalu kohta pembrolizumabi saanud eelnevalt ipilimumabiga mitte ravitud 51 patsiendist 63% olid mehed, 35% 65-aastased või vanemad ja mediaanne vanus oli 60 aastat (vahemik: 35...80). Kõik peale ühe patsiendi olid valge rassi esindajad. Kuuekümne kolmel protsendil oli M1c staadium ja 2%-l patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid. Nelikümmend viis protsenti ei olnud eelnevalt saanud kaugelearenenud melanoomi ravi. BRAF mutatsioonidest teatati 20-l (39%) patsiendil. BRAF mutatsiooniga kasvaja patsientidest 10 (50%) oli saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR hinnatuna RECIST 1.1-l põhineva sõltumatu ülevaate alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid haiguse kontrolli määr (sealhulgas täielik ravivastus, osaline ravivastus ja stabiilne haigus), ravivastuse kestus, PFS ja üldine elulemus. Kasvaja ravivastust hinnati 12-nädalaste vahemike järel. Tabelis 5 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest eelnevat ipilimumabi ravi saanud või mitte saanud patsientidel, kes said pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta. Kokkuvõtte põhineb kõigi patsientide minimaalsel järeljälgimisperioodil pikkusega 30 kuud.

Tabel 5. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-001

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel n = 89	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel eelnevalt ipilimumabiga ravi mittesaanud patsientidel n = 51
Parim objektiivne ravivastus* IRO[†] põhjal		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Täielik ravivastus	7%	12%
Osaline ravivastus	19%	24%
Haiguse kontrolli määr, % [‡]	48%	49%
Ravivastuse kestus[§]		
Mediaan kuudes (vahemik)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
%, kellel ravivastus püsib 24 kuu pärast [¶]	75%	71%
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS-i määr 12 kuu möödudes	34%	38%
Üldine elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	18,9 (11; puudub)	28,0 (14; puudub)
Üldise elulemuse määr 24 kuu möödudes	44%	56%

* Hõlmab patsiente, kellel ei olnud ravieelselt mõõdetavat haigust sõltumatu radioloogilise hinnangu põhjal

† IRO = Kombineeritud radioloogiline ja onkoloogiline hinnang RECIST 1.1 alusel

‡ Põhineb stabiilse haiguse parimal ravivastusel või paremal seisundil

§ Põhineb patsientidel, kellel oli sõltumatu hinnangu põhjal kinnitatud ravivastus, alates ravivastuse esmakordse registreerimise kuupäevast; n = 23 eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiendid; n = 18 ipilimumabiga ravi mittesaanud patsiendid

¶ Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

Eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel (n = 84) ja ipilimumabiga ravi mitte saanud patsientidel (n = 52), kes said 10 mg/kg kehakaalu kohta pembrolizumabi iga 3 nädala järel olid sarnased tulemused iga 3 nädala järel 2 mg/kg kehakaalu kohta pembrolizumabi saanud patsientidel täheldatuga.

Patsientide alarühmade analüüsid

BRAF mutatsiooni staatus melanoomi korral

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-002 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kellel oli metsikut tüüpi BRAF (n = 414, 77%) või kes olid BRAF mutatsiooniga ja olid saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 126, 23%), nagu on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. Efektiivsustulemused BRAF mutatsiooni staatuse järgi uuringus KEYNOTE-002

	BRAF metsikut tüüpi		BRAF mutatsiooniga ilma eelneva BRAF ravita	
	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel (n = 136)	Kemoteraapia (n = 137)	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel (n = 44)	Kemoteraapia (n = 42)
Tulemusnäitaja				
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-006 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kellel oli metsikut tüüpi BRAF (n = 525, 63%), kes olid BRAF mutatsiooniga ega olnud saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 163, 20%) ning kes olid BRAF mutatsiooniga ja olid saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 139, 17%), nagu on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Efektiivsustulemused BRAF mutatsiooni staatuse järgi uuringus KEYNOTE-006

	BRAF metsikut tüüpi		BRAF mutatsiooniga ilma eelneva BRAF ravita		BRAF mutatsiooniga ja eelnevalt BRAF ravi saanud	
	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n = 170)	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n = 55)	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n = 52)
Tulemusnäitaja						
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

PD-L1 staatus melanoomi korral

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-002 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kes olid PD-L1 positiivsed (PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ kasvajakudedes ja kasvajaga seotud immuunrakkudes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajakudede – MEL skoor (melanoomi skoor)) võrdluses PD-L1 negatiivsetega. PD-L1 ekspressiooni analüüsiti retrospektiivselt 22C3 PD-L1 vastaste antikehade immunohistokeemilise (*immunohistochemistry*, IHC) uuringuga. PD-L1 ekspressiooni suhtes hinnatavatest patsientidest (79%) olid 69% (n = 294) PD-L1 positiivsed ja 31% (n = 134) PD-L1 negatiivsed. Tabelis 8 on kokku võetud efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi.

Tabel 8. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-002

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel	Kemoteraapia	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel	Kemoteraapia
	PD-L1 positiivne		PD-L1 negatiivne	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-006 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kes olid PD-L1 positiivsed (n = 671, 80%) võrdluses PD-L1 negatiivsetega (n = 150, 18%). PD-L1 ekspressiooni suhtes hinnatavatest patsientidest (98%) olid 82% PD-L1 positiivsed ja 18% PD-L1 negatiivsed. Tabelis 9 on kokku võetud efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi.

Tabel 9. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-006

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab
	PD-L1 positiivne		PD-L1 negatiivne	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Silma melanoom

KEYNOTE-001 uuringus osalenud 20-l silma melanoomiga patsiendil ei teatatud tegelikust ravivastusest; stabiilsest haigusest teatati 6 patsiendil.

KEYNOTE-716: Platseebokontrolliga adjuvantravi uuring resetseeritud IIB või IIC staadiumi melanoomiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-716, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring resetseeritud IIB või IIC staadiumi melanoomiga patsientidel. Kokku 976 patsienti randomiseeriti (1:1) saama 200 mg pembrolizumabi iga kolme nädala järel (või laste [12...17-aastased] annust 2 mg/kg intravenoosselt [maksimaalselt kuni 200 mg] iga kolme nädala järel) (n = 487) või platseebot (n = 489) kuni ühe aasta jooksul või kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt Ameerika Vähiuuringute Ühiskomitee (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) 8. väljaande T-staadiumile. Aktiivse autoimmuunhaiguse, immunosupressiooni nõudva haigusseisundi või limaskestade või silma melanoomiga patsiendid ei sobinud uuringusse. Patsiendid, kes said eelnevalt muud melanoomi ravi kui kirurgiline operatsioon, ei sobinud uuringusse. Patsiendid käisid alates randomiseerimisest nelja aasta jooksul radioloogilisel diagnostilisel uuringul iga 6 kuu järel ning seejärel 5. randomiseerimisele järgneval aastal üks kord või kuni haiguse retsidiivini, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena.

Nende 976 patsiendi ravieelsed omadused olid järgnevad: vanuse mediaan 61 aastat (vahemik: 16...87; 39% vanuses 65 või enam aastat; 2 noorukit [üks kummaski raviharus]); 60% mehed; ECOG sooritusvõime skoor 0 (93%) ja 1 (7%). Kuuekümmne neljal protsendil oli IIB staadium ja 35%-l IIC staadium.

Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid uurija hinnangul retsidiividevaba elulemus (*recurrence-free survival*, RFS) kogupopulatsioonis, kus RFS-i defineeriti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni esimese retsidiivi ilmnemise kuupäevani (lokaalne, piirkondlik või kaugmetastaas) või surmani, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Teised tulemusnäitajad olid kaugmetastaasidevaba elulemus (*distant metastasis-free survival*, DMFS) ja OS kogu populatsioonis. Selle analüüsi ajal OS-i vormikohaselt ei hinnatud. Uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsiga tõestati algselt statistiliselt oluline RFS-i paranemine (HR 0,65; 95% CI 0,46; 0,92; p-väärtus = 0,00658) pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga. RFS-i tulemused eelnevalt määratletud lõplikus analüüsis jälgimisperioodi mediaaniga 20,5 kuud on kokku võetud tabelis 10. Ajakohastatud RFS-i tulemused jälgimisperioodi mediaaniga 38,5 kuud olid kooskõlas RFS-i lõpliku analüüsiga pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,79) (vt joonis 4). Uuringus näidati DMFS-i statistiliselt olulist paranemist (HR 0,64; 95% CI 0,47; 0,88; p-väärtus = 0,00292) pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal jälgimisperioodi mediaaniga 26,9 kuud. DMFS-i tulemused eelnevalt määratletud lõplikus analüüsis jälgimisperioodi mediaaniga 38,5 kuud on kokku võetud tabelis 10 ja joonisel 5.

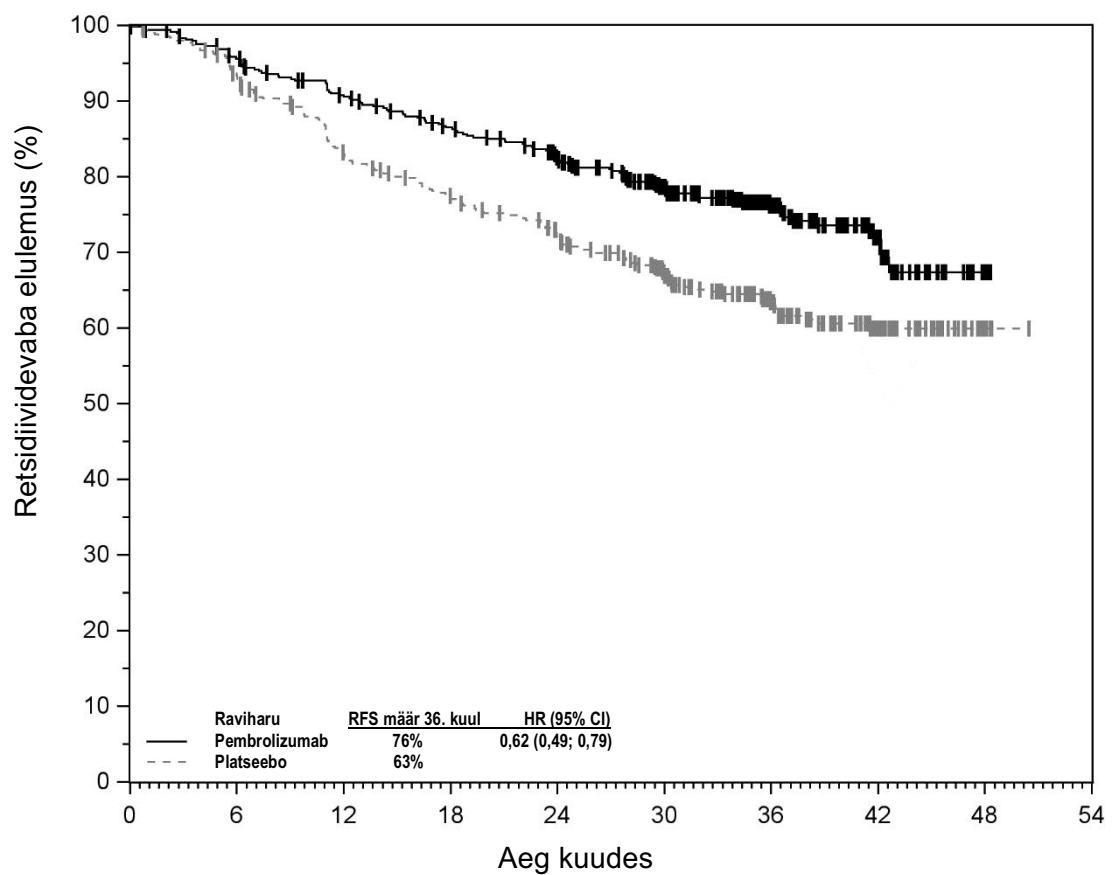
Tabel 10. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-716

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 487	Platseebo n = 489
RFS		
Juhuga patsientide arv (%)	72 (15%)	115 (24%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest) [†]	0,00046	
DMFS		
Juhuga patsientide arv (%)	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR, NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,59 (0,44; 0,79)	

* Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[†] Nominaalne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis on stratifitseeritud Ameerika Vähiuuringute Ühiskomitee (AJCC) 8. väljaande T-staadiumi järgi
NR = ei saanud

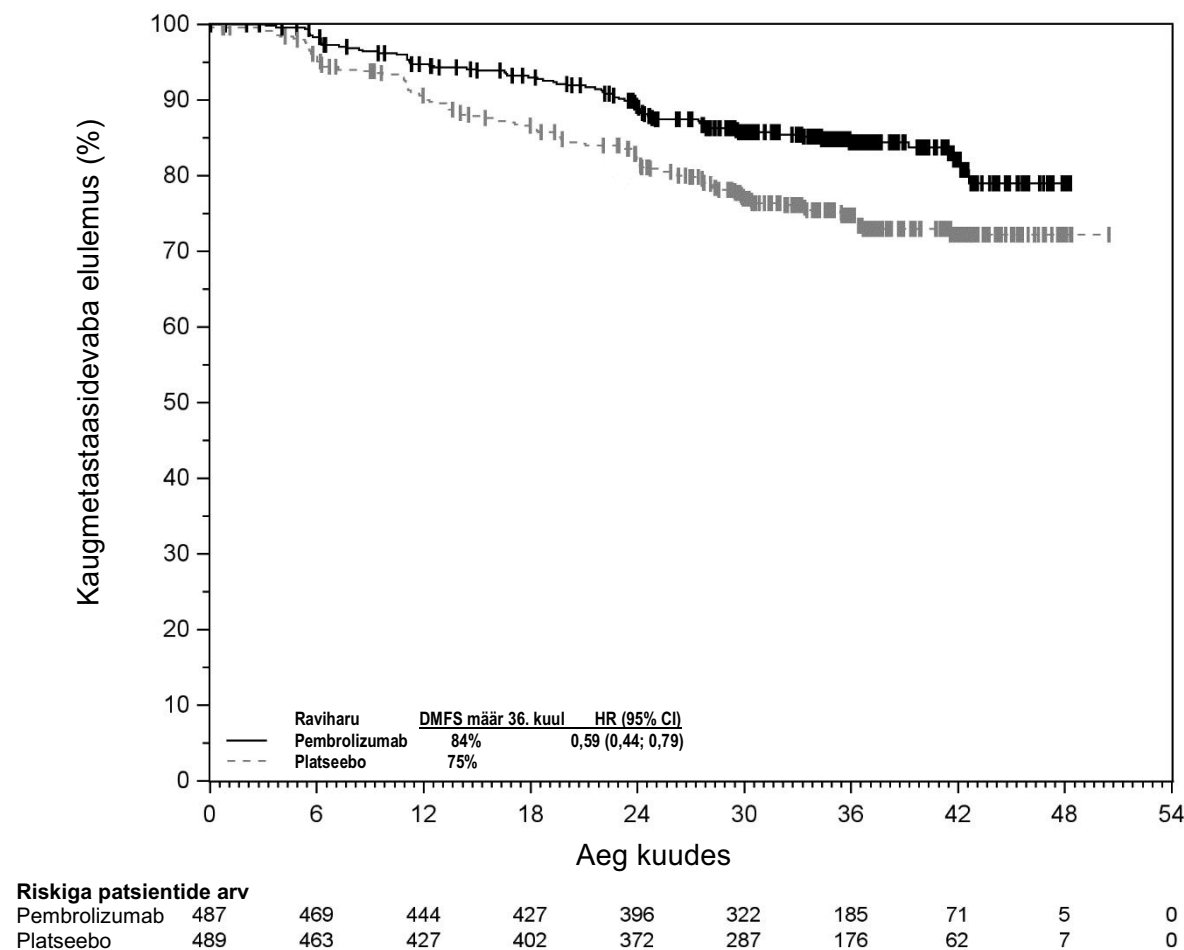
Joonis 4. Retsidiividevaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-716 (ravikavatsusega populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 5. Kaugmetastaasidevaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-716 (ravikavatsusega populatsioon)



KEYNOTE-054: Platseebokontrolliga adjuvantravi uuring täielikult resetseeritud III staadiumi melanoomiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-054, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring patsientidel, kellel oli täielikult resetseeritud IIIA (> 1 mm lümfisõlme metastaas), IIIB või IIIC staadiumi melanoom. Kokku 1019 täiskasvanud patsienti randomiseeriti (1:1) saama kas 200 mg pembrolizumabi iga kolme nädala järel (n = 514) või platseebot (n = 505) kuni ühe aasta jooksul, haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt AJCC 7. väljaande staadiumitele (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1...3 positiivset lümfisõlme vs. IIIC ≥ 4 positiivset lümfisõlme) ja geograafilisele piirkonnale (Põhja-Ameerika, Euroopa riigid, Austraalia ja teised riigid nagu määratud). Patsientidel pidi olema läbitud lümfisõlme dissektsioon ja (näidustuse olemasolul) kiiritusravi 13 nädala jooksul enne ravi alustamist. Aktiivse autoimmuunhaigusega, immunosupressiooni nõudva haigusseisundiga või limaskestade või silma melanoomiga patsiendid ei sobinud uuringusse. Patsiendid, kes said eelnevalt muud melanoomi ravi kui kirurgiline operatsioon või interferoon paksu esmase melanoomi raviks ja kellel puudusid tõendid lümfisüsteemi haaratusest, ei sobinud uuringusse. Pärast pembrolizumabi esimest annust käisid patsiendid radioloogilisel diagnostilisel uuringul esimese 2 aasta jooksul iga 12 nädala järel, seejärel 3. kuni 5. aastal iga 6 kuu järel ja edaspidi üks kord aastas.

Nende 1019 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: mediaanne vanus 54 aastat (25% vanuses 65 või rohkem aastat); 62% mehed; ECOG sooritusvõime skoor 0 (94%) ja 1 (6%). Kuueteistkümmel

protsendil oli IIIA staadium; 46% oli IIIB staadium; 18% oli IIIC staadium (1...3 positiivset lümfisõlme) ja 20% oli IIIC staadium (≥ 4 positiivset lümfisõlme); 50% oli BRAF V600 mutatsioon ja 44% oli BRAF metsik tüüp. PD-L1 ekspressiooni testiti retrospektiivselt IHC uuringuga, millega määrati 22C3 anti-PD-L1 antikehasid; 84% patsientidest oli PD-L1-positiivne melanoom (PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ kasvajakudedes ja kasvajaga seotud immuunrakkudes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajakudede). Sama skoorisüsteemi kasutati metastaatilise melanoomi puhul (MEL skoor).

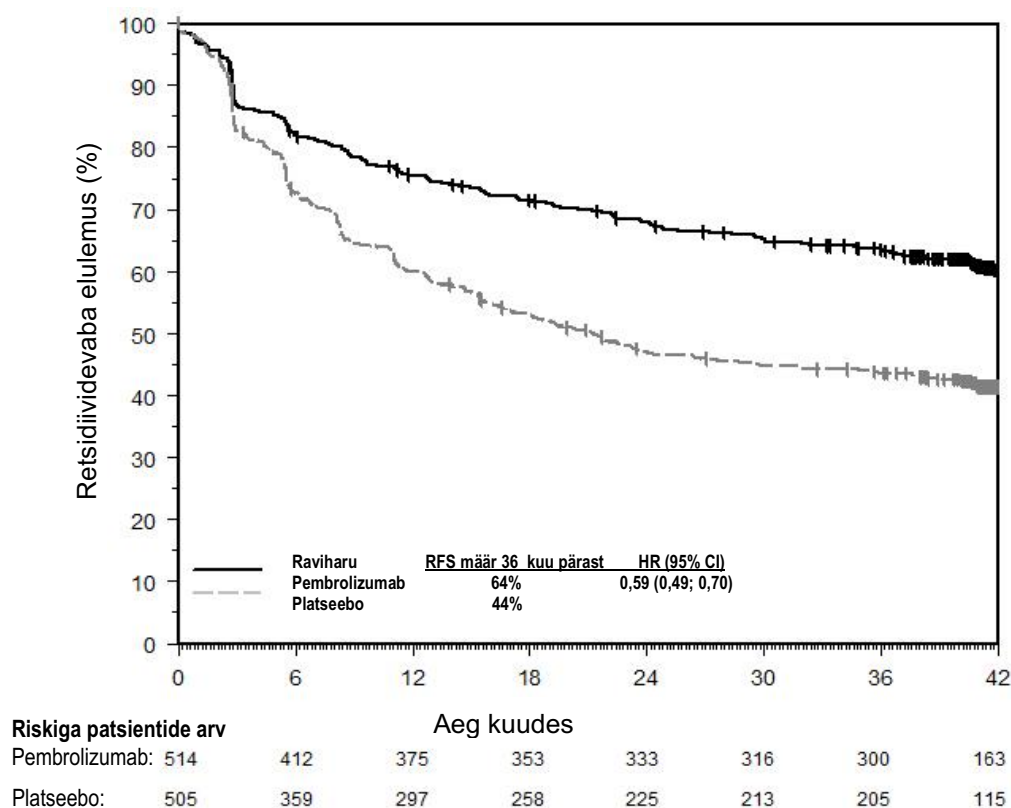
Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid uurija hinnangul RFS kogupopulatsioonis ja PD-L1 positiivsete tuumoritega populatsioonis, kus RFS defineeriti kui aeg randomiseerimise kuupäevast kuni esimese retsidiivi ilmumiseni kuupäevani (lokaalne, piirkondlik või kaugmetastaas) või surmani, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Teised tulemusnäitajad olid DMFS ja OS kogu populatsioonis ning PD-L1-positiivsete kasvajatega populatsioonis. Nende analüüside ajal OS-i ametlikult ei hinnatud. Uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsiga tõestati algselt statistiliselt oluline RFS paranemine (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; p-väärtus $< 0,0001$) pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga. Ajakohastatud efektiivsustulemused jälgimisperioodi mediaaniga 45,5 kuud on kokku võetud tabelis 11 ja joonistel 6 ja 7.

Tabel 11. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-054

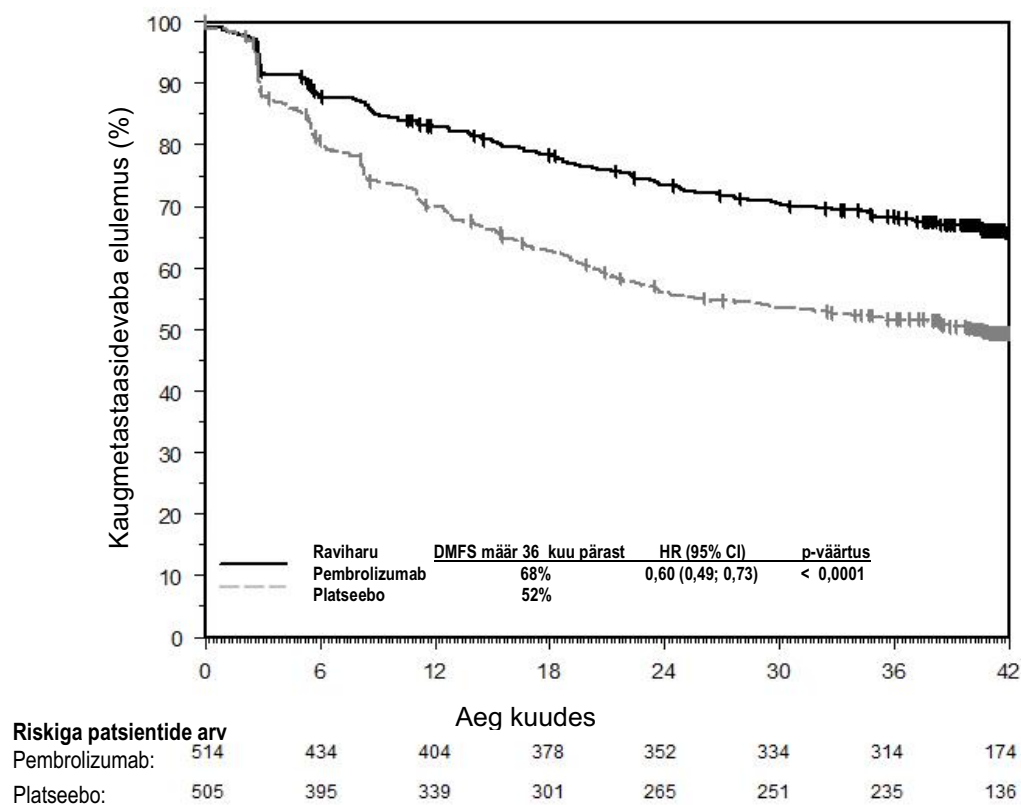
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 514	Platseebo n = 505
RFS		
Juhuga patsientide arv (%)	203 (40%)	288 (57%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Juhuga patsientide arv (%)	173 (34%)	245 (49%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR	40,0 (27,7; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest)	< 0,0001	

* Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal
NR = ei saanud

Joonis 6. Retsidiividevaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-054 (ravikavatsusega populatsioon)



Joonis 7. Kaugmetastaasidevaba elulemuse Kaplani Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-054 (ravikavatsusega populatsioon)



Alarühmade lõikes näidati ühtlast RFS-i ja DMFS-i paremust, kaasa arvatud kasvaja PD-L1 ekspressiooni, BRAF mutatsiooni staatuse ja haiguse staadiumi (AJCC 7. väljaande alusel) alarühmades. Need tulemused jäid püsima ka pärast reklassifitseerimist *post-hoc* analüüsi käigus kehtiva AJCC 8. väljaande staadiumite süsteemi alusel.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

KEYNOTE-671: neoadjuvant- ja adjuvantravi kontrolliga uuring resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis platinat sisaldava kemoterapiaga, mida manustati neoadjuvantravina ja jätkati adjuvantse monoterapiana, hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus KEYNOTE-671. Põhilised sobivuskriteeriumid olid varem ravi mitteraasunud ja resetseeritava haigusega patsiendid, kellel oli suure retsidiiviriskiga NSCLC (II, IIIA või IIIB (N2) staadium vastavalt AJCC 8. väljaandele), sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Genoomsete kasvajaaberratsioonide või onkogeensete juhtmutatsioonide suhtes testimine ei olnud uuringusse kaasamisel kohustuslik.

Järgmised valikukriteeriumid määratlevad kõrge riskiga patsiendid, kes kuuluvad ravinäidustuse alla ja kajastavad populatsiooni, kus patsientidel on II...IIIB (N2) staadium vastavalt 8. väljaande staadiumite süsteemile: kasvaja suurus > 4 cm; või mis tahes suurusega kasvaja, millega kaasub kas N1 või N2 staatus; või kasvaja, mis tungivad rindkere struktuuridesse (haaravad otseselt parietaalset pleurat, rindkereseina, diafragmat, vahelihasenärvi, mediastinaalset pleurat, parietaalset perikardi, mediastiinumi, südant, suuri veresooni, hingetoru, tagasikulgevat kõrinärvi, söögitoru, lülisammast, *carina*'t); või kasvaja, mis haaravad peabronhi kasvaja suurusega > 4 cm; või kasvaja suurusega > 4 cm, mis põhjustavad obstruktiivset atelektaasi, mis ulatub kopsuväratini; või kasvaja, millel on eraldi sõlm(ed) primaarse kopsuvähiga samas või teises ipsilateraalses sagaras.

Näidustuse korral said patsiendid adjuvantset kiiritusravi enne adjuvantravi pembrolizumabiga või platseebot. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis vajab süsteemset ravi 2 aasta kestel enne ravi, või haigus, mis vajab immunosupressiooni. Randomiseerimine stratifitseeriti staadiumi (II vs. III), kasvaja PD-L1 ekspressiooni (TPS $\geq$ 50% või < 50%), histoloogia (lamerakuline vs. mitte-lamerakuline) ja geograafilise piirkonna (Ida-Aasia vs. mitte-Ida-Aasia) alusel.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- Raviharu A: neoadjuvantravi pembrolizumabi annusega 200 mg 1. päeval koos tsisplatiini annusega 75 mg/m² ja kas pemetrekseedi annusega 500 mg/m² 1. päeval või gemtsitabiini annusega 1000 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval kuni 4 tsükli. Pärast kirurgilist operatsiooni manustati 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel kuni 13 tsükli.
- Raviharu B: neoadjuvantravina platseebot 1. päeval koos tsisplatiini annusega 75 mg/m² ja kas pemetrekseedi annusega 500 mg/m² 1. päeval või gemtsitabiiniga 1000 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval kuni 4 tsükli. Pärast kirurgilist operatsiooni manustati platseebot iga 3 nädala järel kuni 13 tsükli.

Kõik uuringuravimid manustati intravenoosse infusiooni teel. Ravi pembrolizumabi või platseeboga jätkati kuni ravi lõpuni (17 tsükli), lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini, haiguse retsidiivini adjuvandi faasis, haiguse progressioonini patsientidel, keda ei opereeritud või kes sisenesid adjuvandi faasi pärast mittetäielikku resektsiooni, või vastuvõetamatu toksilisuseni. Kasvaja staatust hinnati ravieelselt, neoadjuvandi faasis 7. nädalal ja 13. nädalal ning 4 nädala jooksul enne adjuvandi faasi ravi alustamist. Pärast adjuvandi faasi algust hinnati kasvaja staatust iga 16 nädala järel kuni 3. aasta lõpuni ning edaspidi iga 6 kuu järel.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja mõõdikud olid OS ja uurija poolt hinnatud juhuva elulemus (*event-free survival*, EFS).

Teised efektiivsuse tulemusnäitaja mõõdikud olid täieliku patoloogilise ravivastuse (*pathological complete response*, pCR) määr ja olulise patoloogilise ravivastuse (*major pathological response*, mPR) määr hinnatuna pimendatud sõltumatu patoloogia hindamise (*blinded independent pathology review*, BIPR) kaudu.

Uuringus KEYNOTE-671 randomiseeriti kokku 797 patsienti: 397 patsienti pembrolizumabi harusse ja 400 platseebo harusse. Ravielised omadused olid järgmised: vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 26 kuni 83), 45% vanuses 65 aastat või vanemad; 71% mehed; 61% euroopiidest rassist, 31% Aasia päritolu ja 2% mustanahalised. Kuuekümne kolmel protsendil ja 37%-l oli ECOG sooritusvõime vastavalt 0 või 1; 30%-l oli II staadiumi ja 70%-l oli III staadiumi haigus; 33%-l oli TPS $\geq$ 50% ja 67%-l oli TPS $<$ 50%; 43%-l olid lamerakulise histoloogiaga kasvaja ja 57%-l olid mitte-lamerakulise histoloogiaga kasvaja; 31% pärines Ida-Aasia piirkonnast. Neljal protsendil patsientidest olid EGFR mutatsioonid ja 66%-l oli EGFR mutatsioonide staatus teadmata. Kolmel protsendil patsientidest olid ALK translokatsioonid ja 68%-l oli ALK translokatsioonide staatus teadmata.

Kaheksakümmend üks protsenti pembrolizumabi ja plaatinat sisaldava kemoterapia haru patsientidest läbisid lõpliku kirurgilise ravi, võrreldes 76%-ga patsientidest plaatinat sisaldava kemoterapia harus.

Uuringus tõestati OS-i, EFS-i, pCR-i ja mPR-i statistiliselt olulist paranemist patsientidel, kes randomiseeriti saama pembrolizumabi ja plaatinat sisaldavat kemoterapiat koos järgneva pembrolizumabi monoterapiaga võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebo ja plaatinat sisaldavat kemoterapiat, millele järgnes ainult platseebo. Eelnevalt määratletud vaheanalüüsis (jälgimisperioodi mediaan 21,4 kuud (vahemik: 0,4 kuni 50,6 kuud)) oli EFS-i HR 0,58 (95% CI: 0,46, 0,72; $p < 0,0001$) patsientidel, kes randomiseeriti saama pembrolizumabi ja plaatinat sisaldavat kemoterapiat koos järgneva pembrolizumabi monoterapiaga võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebo ja plaatinat sisaldavat kemoterapiat, millele järgnes ainult platseebo. Selle analüüsi toimumise ajal ei olnud OS-i tulemused veel valmis.

Tabelis 12 on kokku võetud põhilised efektiivsusmõõdikud eelnevalt kindlaks määratud vaheanalüüsis jälgimisperioodi mediaaniga 29,8 kuud (vahemik: 0,4 kuni 62,0 kuud). OS-i ja EFS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 8 ja 9.

Tabel 12. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-671

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab koos kemoterapiaga / Pembrolizumab n = 397	Platseebo koos kemoterapiaga / Platseebo n = 400
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	110 (28%)	144 (36%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
Riskitiheduste suhe† (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-väärtus‡	0,00517	
EFS		
Juhuga patsientide arv (%)	174 (44%)	248 (62%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
Riskitiheduste suhe† (95% CI)	0,59 (0,48; 0,72)	

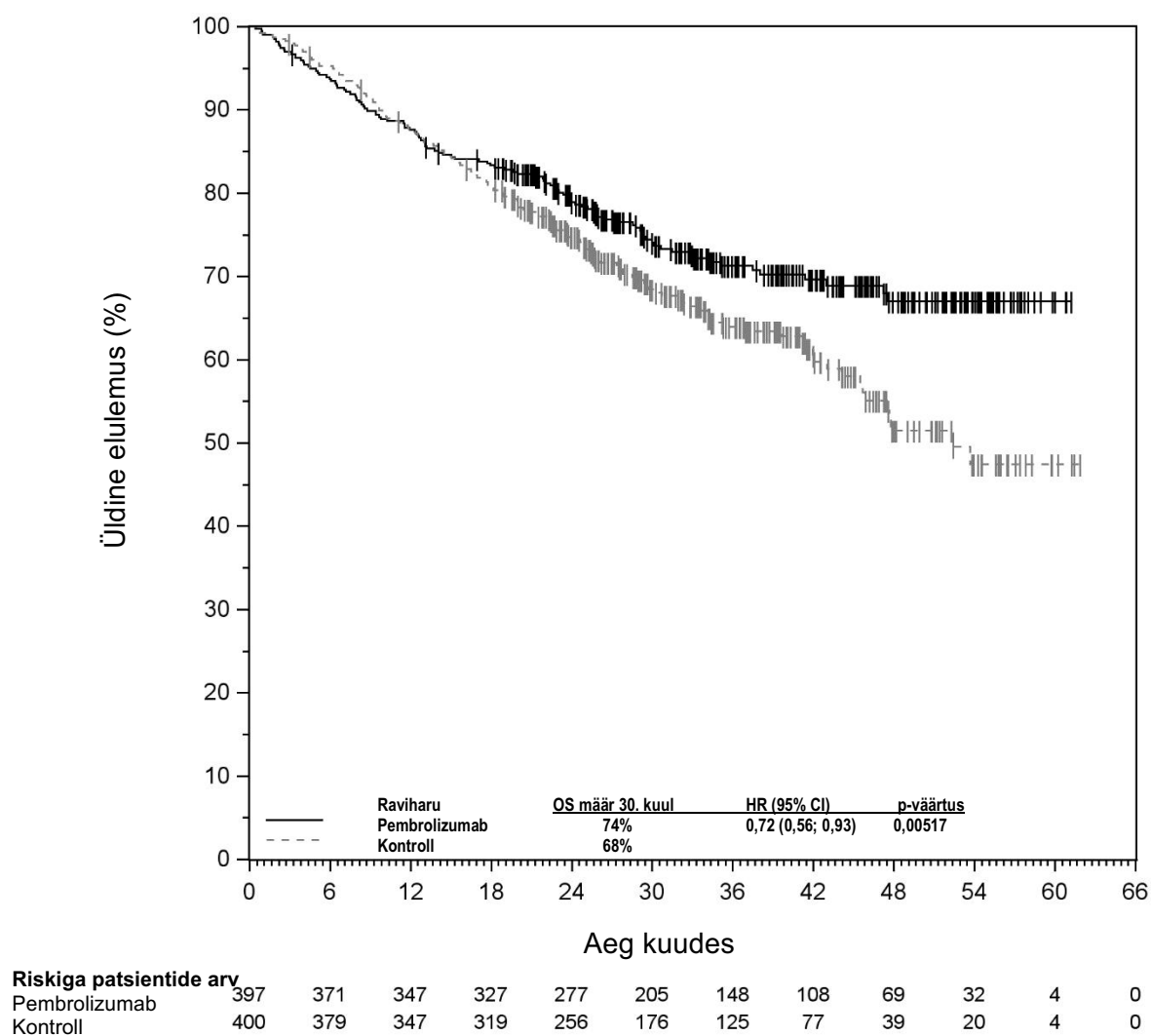
* Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

† Põhineb Coxi regressioonimudelil. Kaasmuutujaks on ravi, mis stratifitseeriti staadiumi, kasvaja PD-L1 ekspressiooni, histoloogia ja geograafilise piirkonna järgi

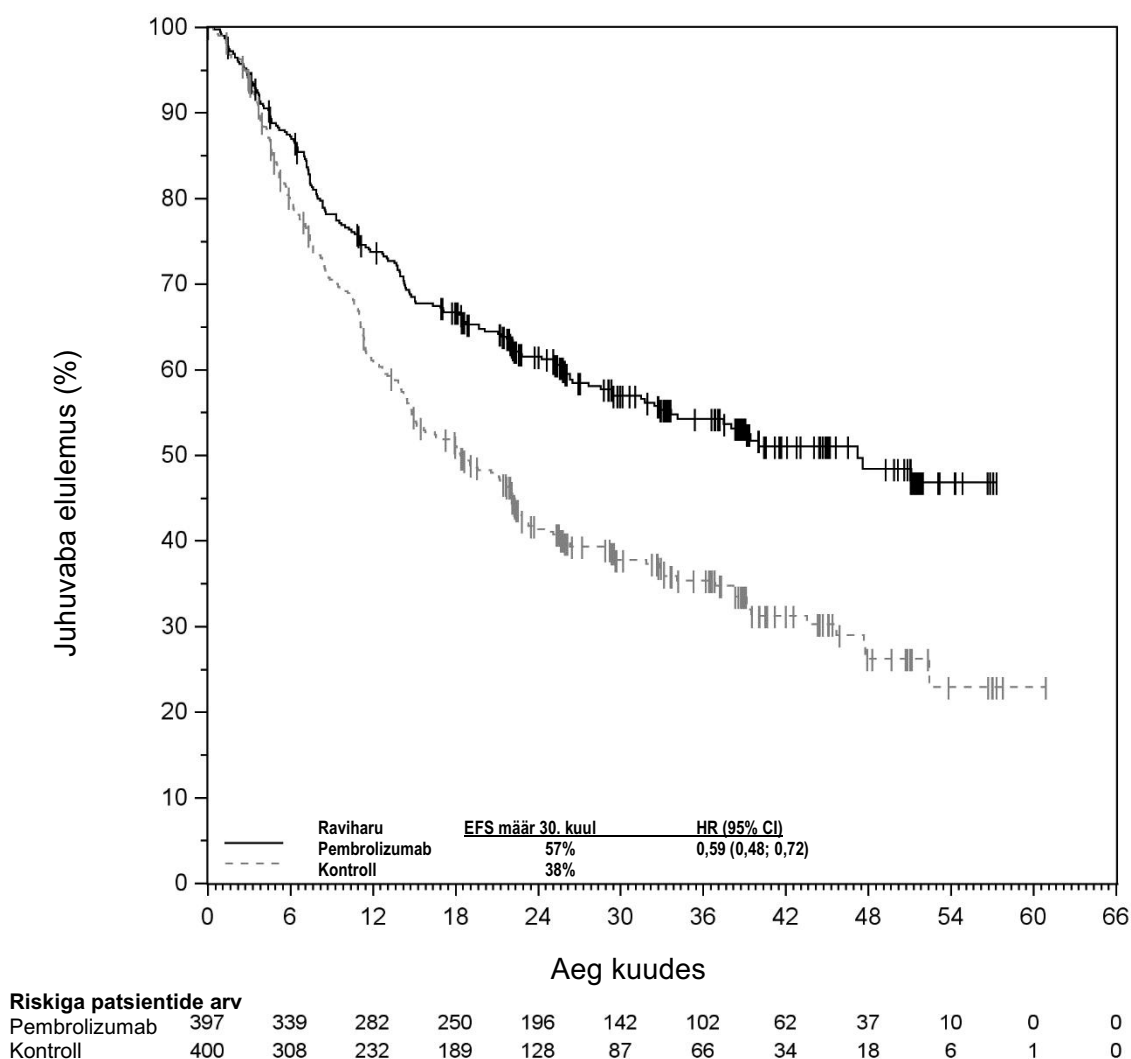
‡ Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

NR = ei saanud

Joonis 8. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-671 (ravikavatsuslik populatsioon)



Joonis 9. Juhuvaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-671 (ravikavatsuslik populatsioon)



Uuringus KEYNOTE-671 viidi läbi *post-hoc* uurimuslik alamrühma analüüs patsientidel, kellel oli PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (pembrolizumabi haru [n = 132; 33%] vs. platseebo haru [n = 134; 34%]); TPS = 1...49% (pembrolizumabi haru [n = 127; 32%] vs. platseebo haru [n = 115; 29%]) ja TPS < 1% (pembrolizumabi haru [n = 138; 35%] vs. platseebo haru [n = 151; 38%]). EFS-i HR oli 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) patsientidel, kellel oli TPS $\geq 50\%$, 0,52 (95% CI: 0,36; 0,73) patsientidel, kellel oli TPS = 1...49%, ja 0,75 (95% CI: 0,56; 1,01) patsientidel, kellel oli TPS < 1%. OS-i HR oli 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) patsientidel, kellel oli TPS $\geq 50\%$, 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07) patsientidel, kellel oli TPS = 1...49%, ja 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32) patsientidel, kellel oli TPS < 1%.

KEYNOTE-091: Platseebokontrolliga adjuvantravi uuring resetseeritud NSCLC-ga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-091, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud kolmikpimendatud platseebokontrolliga uuring NSCLC-ga patsientidel, kellel oli suur risk (staadium IB [T2a ≥ 4 cm], II või IIIA AJCC 7. väljaande järgi) retsidiivi tekkeks pärast kasvaja täielikku resektsiooni, sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest, kes ei olnud varem saanud neoadjuvantset kiiritusravi ja/või neoadjuvantset keemiaravi ning kes ei olnud varem saanud ja kellel ei planeeritud adjuvantset kiiritusravi käesoleva pahaloolumulise kasvaja raviks. Genoomsete kasvajaaberratsioonide / onkogeensete juhtmutatsioonide suhtes testimine ei olnud uuringusse kaasamisel kohustuslik.

Järgmised valikukriteeriumid määratlevad suure retsidiiviriskiga patsiendid, kes kuuluvad ravinäidustuse alla ja esindavad patsiendipopulatsiooni, kelle haigus on IB [T2a ≥ 4 cm], II või

IIIA staadiumis vastavalt staadiumide süsteemi 7. väljaandele: kasvaja suurus ≥ 4 cm; või mis tahes suurusega kasvaja, millele lisandub kas N1 või N2 staatus; või invasiivselt rindkerestruktuuridesse levinud kasvaja (tunginud otse parietaalpleurasse, rindkereseina, vahelihasesse, vahelihasenärvi, mediastinaalsesse pleurasse, parietaalsesse perikardi, mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, trahheasse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lüüsamasse, *carina*'sse); või kasvaja, mis hõlmavad peabronhi < 2 cm kaugusel *carina*'st, kuid ilma *carina* haaratuseta; või kasvaja, millega kaasuvad kogu kopsu atelektaas või obstruktiivne pneumoniit; või kasvaja, millel on eraldi sõlm/sõlmed esmasega samas sagaras või teises ipsilateraalses sagaras. Uuring ei hõlmanud N2 staatusel patsiente, kellel olid kasvaja levinud ka mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, trahheasse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lüüsamasse, *carina*'sse, või eraldi kasvajasõlme(de)ga teises ipsilateraalses sagaras.

Patsiendid võisid olla saanud või mitte saanud adjuvantset keemiaravi vastavalt nende raviarsti soovist. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis vajab süsteemset ravi 2 aasta kestel; haigus, mis vajab immunosupressiooni; või kes olid saanud enam kui 4 tsüklit adjuvantset keemiaravi. Randomiseerimine stratifitseeriti staadiumi (IB vs. II vs. IIIA), adjuvantse keemiaravi (ei olnud saanud adjuvantset keemiaravi vs. adjuvantse keemiaravi saanud), PD-L1 staatusel (TPS $< 1\%$ [negatiivne] vs. TPS 1...49% vs. TPS $\geq 50\%$) ja geograafilise piirkonna (Lääne-Euroopa vs. Ida-Euroopa vs. Aasia vs. ülejäänud maailm) alusel. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama 200 mg pembrolizumabi (n = 590) või platseebot (n = 587) intravenoosselt iga 3 nädala järel.

Ravi jätkati kuni RECIST 1.1 alusel kinnitatud haiguse retsidiivini uuriva arsti hinnangul, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või ligikaudu 1 aasta (18 annust). Pärast pembrolizumabi esimest annust tehti patsientidele radioloogiline uuring iga 12 nädala järel esimese aasta jooksul, seejärel iga 6 kuu järel 2. ja 3. aastal ning edaspidi üks kord aastas kuni 5. aasta lõpuni. Pärast 5. aastat tehakse radioloogilisi uuringuid vastavalt kohalikule standardravi skeemile.

Kokku 1177 randomiseeritud patsiendist 1010 (86%) said platinapõhist adjuvantset keemiaravi pärast kasvaja täielikku resektsiooni. Nende 1010 patsiendi ravieelsed omadused uuringus KEYNOTE-091 olid järgmised: vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 35 kuni 84), 49% vanuses 65 või vanemad; 68% mehed; ja 77% valgest rassist, 18% asiadid, 86% praegused või endised suitsetajad. ECOG sooritusvõime skoor oli vastavalt 0 või 1 kuuekümnel ühel protsendil ja 39%-l. Kaheteistkümnel protsendil oli IB staadiumi (T2a ≥ 4 cm), 57%-l II staadiumi ja 31%-l IIIA staadiumi haigus. Kolmekümnel üheksal protsendil oli kasvaja PD-L1 ekspressioon TPS $< 1\%$ [negatiivne], 33%-l oli TPS 1...49%, 28%-l oli TPS $\geq 50\%$. Seitsmel protsendil oli teadaolevaid EGFR mutatsioone, kolmekümnel kaheksal protsendil ei olnud EGFR mutatsioone ning viieks kümnel kuuel protsendil oli EGFR mutatsioonide staatus teadmata. Viiskümmend kaks protsenti olid pärit Lääne-Euroopast, 20% Ida-Euroopast, 17% Aasiast ning 11% ülejäänud maailmast.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitaja mõõdikud olid uurija poolt hinnatud haigusevaba elulemus (*disease-free survival*, DFS) kogu populatsiooni lõikes ning populatsioonis, kus kasvaja PD-L1 ekspressioon oli TPS $\geq 50\%$, kusjuures DFS-i määratleti kui aega alates randomiseerimisest kuni esmase retsidiivi (paikne/piirkondlik retsidiiv, kaugmetastaas), teise pahaloomulise kasvaja avaldumise või surma kuupäevani, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija poolt hinnatud DFS populatsioonis, kus kasvaja PD-L1 ekspressioon oli TPS $\geq 1\%$, ja üldine elulemus (OS) kogu populatsiooni lõikes ning populatsioonides, kus kasvaja PD-L1 ekspressioon oli TPS $\geq 50\%$ ja TPS $\geq 1\%$.

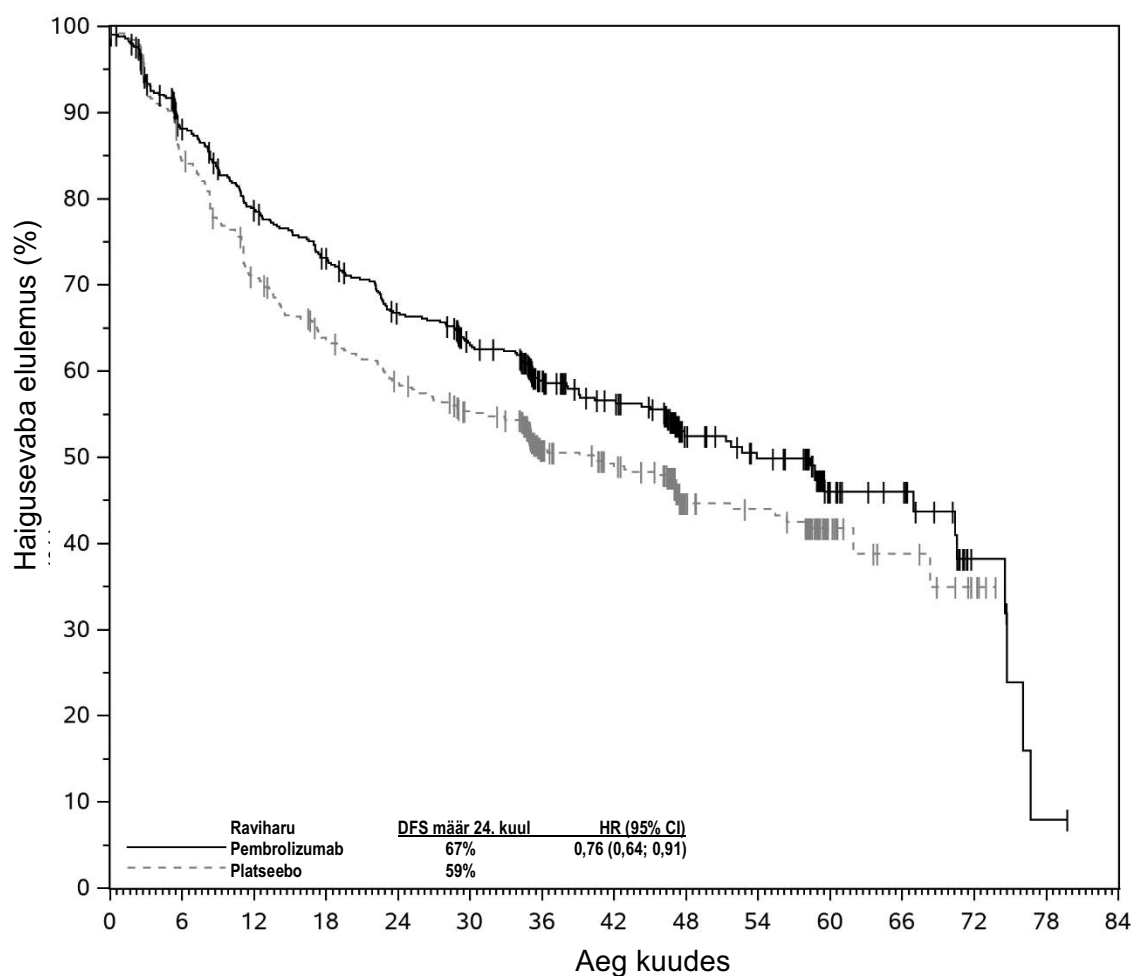
Uuringus näidati statistiliselt olulist DFS-i paranemist kogu populatsiooni lõikes (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal jälgimisperioodi mediaaniga 32,4 kuud (vahemik: 0,6 kuni 68 kuud) patsientidel, kes randomiseeriti pembrolizumabi rühma, võrreldes platseeborühma randomiseeritud patsientidega. Tabelis 13 ja joonisel 10 on kokku võetud efektiivsustulemused patsientidel, kes said adjuvantset keemiaravi, DFS-i lõpliku analüüsi ajal, mille jälgimisaja mediaan oli 46,7 kuud (vahemik: 0,6 kuni 84,2). Selle analüüsi ajal ei olnud OS-i tulemused veel valmis: kogu populatsiooni lõikes oli eelnevalt määratletud OS-i juhte vaid 58%. OS-i uurimisel näitas suundumust pembrolizumabi kasuks võrreldes platseeboga, adjuvantset keemiaravi saanud patsientide HR oli 0,79 (95% CI: 0,62, 1,01).

Tabel 13. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-091 adjuvantset keemiaravi saanud patsientidel

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 506	Platseebo n = 504
DFS		
Juhuga patsientide arv (%)	225 (44%)	262 (52%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediaan kuudes (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Põhineb mitmemõõtmelisel Coxi regressioonimudelil

Joonis 10. Haigusevaba elumuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-091 (adjuvantset keemiaravi saanud patsientidel)



Riskiga patsientide arv

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

KEYNOTE-024: Kontrolliga uuring NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud keemiaravi
Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-024, mis oli mitmekeskuseline avatud, kontrollrühmaga uuring eelnevalt ravimata metastaatilise NSCLC-ga patsientidel. Patsientidel esines PD-L1 ekspressioon TPS-ga $\geq 50\%$, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama pembrolizumabi annuses 200 mg iga 3 nädala järel (n = 154) või platiinat sisaldavat kemoterapiat uurija valikul (n = 151; sealhulgas pemetrekseid + karboplatiin,

pemetrekseid + tsisplatiin, gemtsitabiin + tsisplatiin, gemtsitabiin + karboplatiin või paklitakseel + karboplatiin. Mittelamerakulise NSCLC-ga patsiendid võisid saada pemetrekseedi säilitusravi). Patsiendid said ravi pembrolizumabiga kuni mittevastuvõetava toksilisuseni või haiguse progresseerumiseni. Pärast haiguse progresseerumist oli lubatud ravi jätkata, kui patsiendi seisund oli kliiniliselt stabiilne ning uurija hinnangul oli ravi jätkamine talle kasulik. Patsiente, kelle haigus ei progresseerunud, võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust välistati patsiendid, kellel esinesid EGFR või ALK genoomi kasvaja aberratsioonid; kellel oli autoimmuunhaigus, mis 2 raviaasta kestel nõudis süsteemset ravi; haigusseisund, mis nõudis immuunsupressioonravi; samuti patsiendid, kes olid saanud viimase 26 nädala jooksul rindkere kiiritusprotseduure rohkem kui 30 Gy doosis. Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel. Keemiaravi saavad patsiendid, kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progresseerumine, said üle minna pembrolizumabi kasutamisele.

KEYNOTE-024 uuringus osalenud 305 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanne vanus 65 aastat (54% olid 65-aastased või vanemad); 61% olid meessoost; 82% valgest rassist ja 15% aasia päritolu; 35% ja 65% ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1. Haigusnäitajate poolest: lamerakuline (18%) või mittelamerakuline (82%); M1 staadium (99%); aju metastaasid (9%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), hinnatuna RECIST 1.1 alusel pimemeetodil sõltumatu keskse läbivaatuse (*blinded independent central review*, BICR) käigus. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja objektiivne ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus). Tabelis 14 on esitatud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest kogu ravikavatsusega (ITT) populatsioonis. PFS ja ORR tulemused on saadud vaheanalüüsist mediaanse jälgimisperioodiga 11 kuud. OS tulemused pärinevad lõplikust analüüsist mediaanse jälgimisperioodiga 25 kuud.

Tabel 14. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-024

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 154	Keemiaravi n = 151
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	73 (47%)	116 (77%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-väärtus [†]	< 0,001	
Mediaan kuudes (95% CI)	10,3 (6,7; andmed puuduvad)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	73 (47%)	96 (64%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-väärtus [†]	0,002	
Mediaan kuudes (95% CI)	30,0 (18,3; andmed puuduvad)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Täielik ravivastus	4%	1%
Osaline ravivastus	41%	27%
Ravivastuse kestus[‡]		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saanud (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% ravi kestus ≥ 6 kuud	88% [§]	59% [¶]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

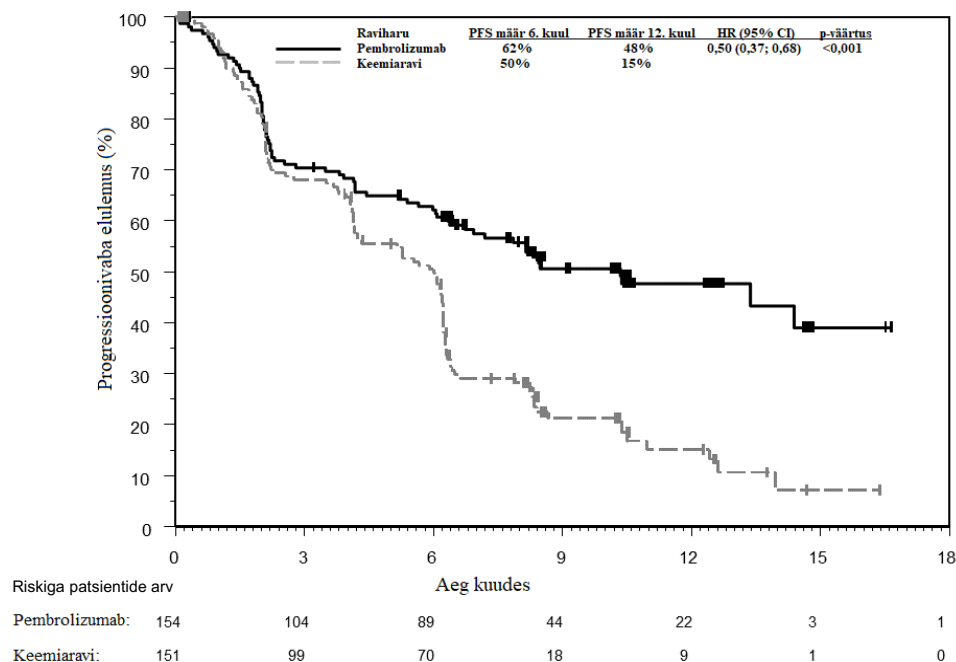
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

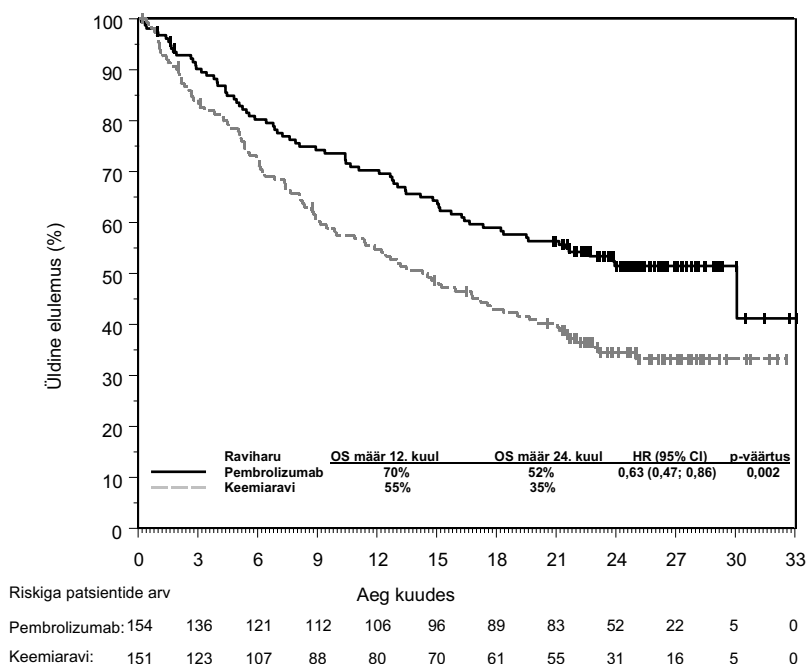
[§] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 43 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

[¶] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 16 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

Joonis 11. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-024 (ravikavatsusega populatsioon)



Joonis 12. Üldise elumuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-024 (ravikavatsusega populatsioon)



Alarühma analüüsis täheldati pembrolizumabi ja keemiaravi võrdluses vähenenud kasu elumusele vähesel arvul patsientidest, kes ei olnud kunagi suitsetanud, kuid selliste patsientide väikese arvu tõttu ei saa nende andmete alusel selgeid järeldusi teha.

KEYNOTE-042: Kontrolliga uuring NSCLC patsientidel, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati ka uuringus KEYNOTE-042, mis oli mitmekeskuseline kontrollrühmaga uuring eelnevalt ravimata lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC ravi hindamiseks. Uuringu ülesehitus oli sarnane uuringuga KEYNOTE-024, välja arvatud asjaolu, et

patsientidel esines PD-L1 ekspressioon TPS-ga $\geq 1\%$, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama pembrolizumabi annuses 200 mg iga 3 nädala järel (n = 637) või plaatinat sisaldavat keemiaravi uurija valikul (n = 637; sealhulgas pemetrekseed + karboplatiin või paklitakseel + karboplatiin. Mittelamerakulise NSCLC vähiga patsiendid võisid saada pemetrekseedi säilitusravi). Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel esimesel 45 nädalal ja edaspidi iga 12 nädala järel.

KEYNOTE-042 uuringus osalenud 1274 patsiendist 599-l (47%) olid kasvaja, mis ekspresseeris PD-L1 TPS-ga $\geq 50\%$, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Nende 599 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanne vanus 63 aastat (45% olid 65-aastased või vanemad); 69% olid meessoost; 63% valgest rassist ja 32% aasia päritolu; 17% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 31% ja 69% ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1. Haigusnäitajate poolest: lamerakuline (37%) või mittelamerakuline (63%); IIIA staadium (0,8%); IIIB staadium (9%); IV staadium (90%); ravitud aju metastaasid (6%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS) ja objektiivne ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus). Uuring näitas statistiliselt olulist OS paranemist patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 TPS-ga $\geq 1\%$, kes olid randomiseeritud pembrolizumabi monoterapia rühma, võrreldes keemiaraviga (HR 0,82; 95% CI 0,71; 0,93 lõppanalüüsis), ning patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 TPS-ga $\geq 50\%$, kes olid randomiseeritud pembrolizumabi monoterapia rühma, võrreldes keemiaraviga. Tabelis 15 on esitatud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest TPS $\geq 50\%$ populatsioonis lõppanalüüsi ajal, mis viidi läbi pärast mediaanset jälgimisperioodi 15,4 kuud. Lõppanalüüsil põhinev TPS $\geq 50\%$ populatsiooni OS Kaplani-Meieri kõver on kujutatud joonisel 13.

Tabel 15. Efektiivsustulemused (PD-L1 TPS-ga $\geq 50\%$) uuringus KEYNOTE-042

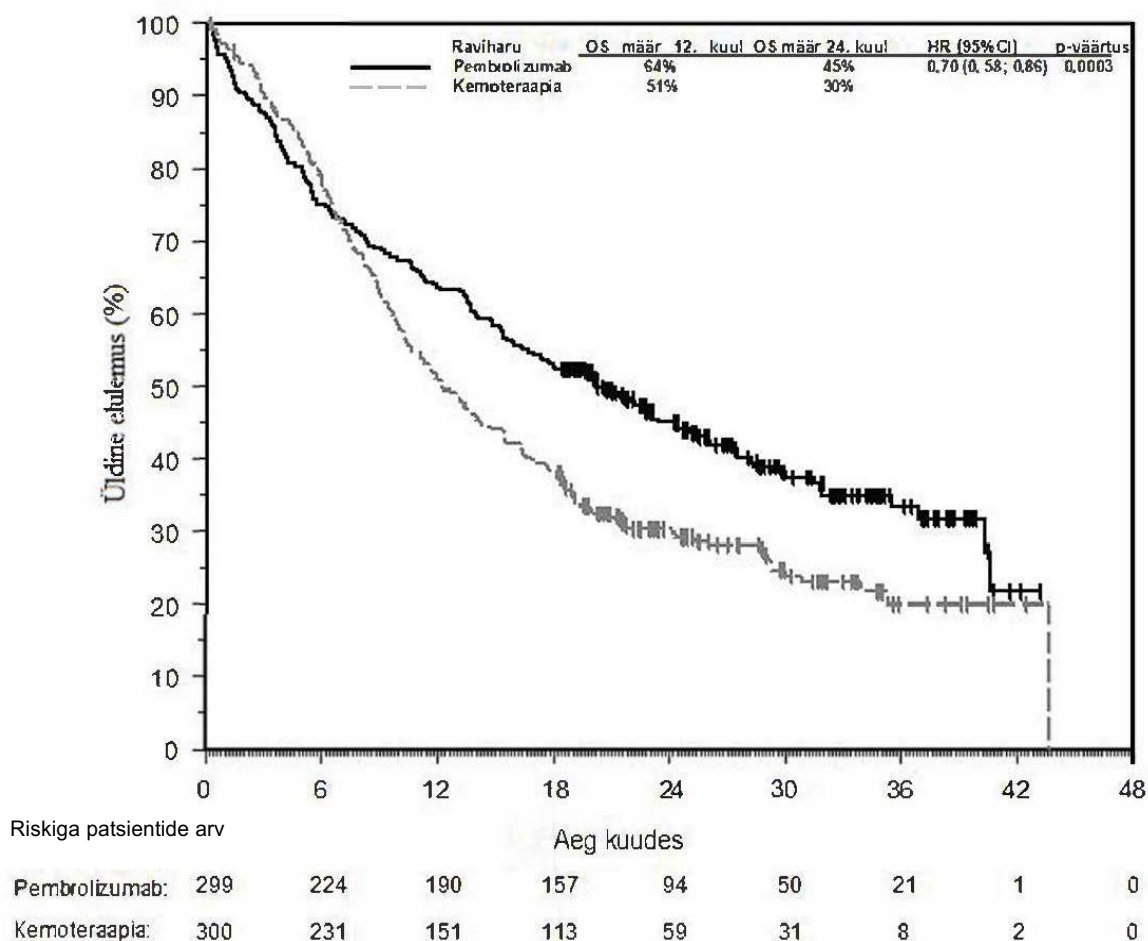
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 299	Kemoterapia n = 300
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	180 (60%)	220 (73%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-väärtus†	0,0003	
Mediaan kuudes (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	238 (80%)	250 (83%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mediaan kuudes (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Täielik ravivastus	1%	0,3%
Osaline ravivastus	38%	32%
Ravivastuse kestus‡		
Mediaan kuudes (vahemik)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% ravi kestus ≥ 18 kuud	57%	34%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoterapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

† Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

‡ Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

Joonis 13. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-042 (patsiendid PD-L1 ekspressiooniga TPS $\geq 50\%$, ravikavatsuslik populatsioon)



Post-hoc uurimusliku alarühma analüüsi tulemustes täheldati pembrolizumabi puhul suundumust vähenenud kasule elulemuse osas võrreldes keemiaraviga nii esimesel 4 kuul kui ka kogu ravi kestel patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud; samas ei saa antud alarühma analüüsi uurimusliku iseloomu tõttu kindlaid järeldusi teha.

KEYNOTE-189: Kombinatsioonravi kontrolliga uuring mittelamerakk-NSCLC patsientidel, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava kemoteraapiaga uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga topeltpimedas uuringus KEYNOTE-189. Põhilised uuringusse kaasamise kriteeriumid olid: metastaatiline mittelamerakk-NSCLC, patsient ei olnud varem saanud metastaatilise NSCLC süsteemset ravi, ning EGFR- või ALK-genoomsete tuumori aberratsioonide puudumine. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis vajab süsteemset ravi 2 raviaasta jooksul; kellel oli immunosupressiooni vajav haigus; või kes oli eelnenud 26 nädala jooksul saanud rindkere kiiritusravi annuses üle 30 Gy. Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama ühte järgmistest raviskeemidest:

- 200 mg pembrolizumabi koos 500 mg/m² pemetrekseediga ja uurija valikul 75 mg/m² tsisplatiiniga või karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel 200 mg pembrolizumabi ja 500 mg/m² pemetrekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n = 410)
- Platseebot koos 500 mg/m² pemetrekseediga ja uurija valikul 75 mg/m² tsisplatiiniga või karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel platseebot ja 500 mg/m² pemetrekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n = 206)

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST 1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini uurija hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST alusel BICR käigus defineeritud haiguse progressiooni või pärast pemetrekseedi ärajätmist, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai kliinilist kasu uurija hinnangul. Patsientidel, kes läbisid 24 kuud kestnud ravi või kellel saavutati täielik ravivastus, oli lubatud pembrolizumabiga ravi taasalgustamine haiguse progressiooni korral, mida manustati kuni 1 täiendava aasta jooksul. Kasvaja staatust hinnati 6. nädalal ja 12. nädalal ning edaspidi iga 9 nädala järel. Patsientidele, kes said platseebot koos kemoterapiaga ja kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progressioon, pakuti pembrolizumabi monoterapiat.

616 patsiendi ravieelsed näitajad uuringus KEYNOTE-189 olid: vanuse mediaan 64 aastat (49% 65-aastased või vanemad); 59% meessoost; 94% valged ja 3% aasia päritolu; 43% ECOG sooritusvõime staatus 0 ja 56% ECOG sooritusvõime staatus 1; 31% PD-L1 negatiivsed (TPS < 1%); ning 18% ravieelselt olemasolevate ravitud või mitteravitud peaju metastaasidega.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS (RECIST 1.1 alusel BICR käigus). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Tabelis 16 on kokku võetud põhilised efektiivsuse näitajad ja joonistel 14 ja 15 on esitatud OS ja PFS Kaplani-Meieri kõverad lõpliku analüüsi järgi jälgimisperioodi mediaaniga 18,8 kuud.

Tabel 16. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-189

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + pemetrekseid + platiinat sisaldav kemoterapia n = 410	Platseebo + pemetrekseid + platiinat sisaldav kemoterapia n = 206
OS*		
Juhuga patsientide arv (%)	258 (63%)	163 (79%)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-väärtus [‡]	< 0,00001	
Mediaan kuudes (95% CI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	337 (82%)	197 (96%)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-väärtus [‡]	< 0,00001	
Mediaan kuudes (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [§] % (95% CI)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Täielik ravivastus	1,2%	0,5%
Osaline ravivastus	47%	19%
p-väärtus [¶]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus[‡]		
Mediaan kuudes (vahemik)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% ravi kestus ≥ 12 kuud [#]	53%	27%

* Kokku 113 patsienti (57%), kes katkestasid uuringuravi platseebo pluss kemoterapia harus, läksid üle pembrolizumabi monoterapiale või said järgneva ravina kontrollpunkti inhibiitorit

[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

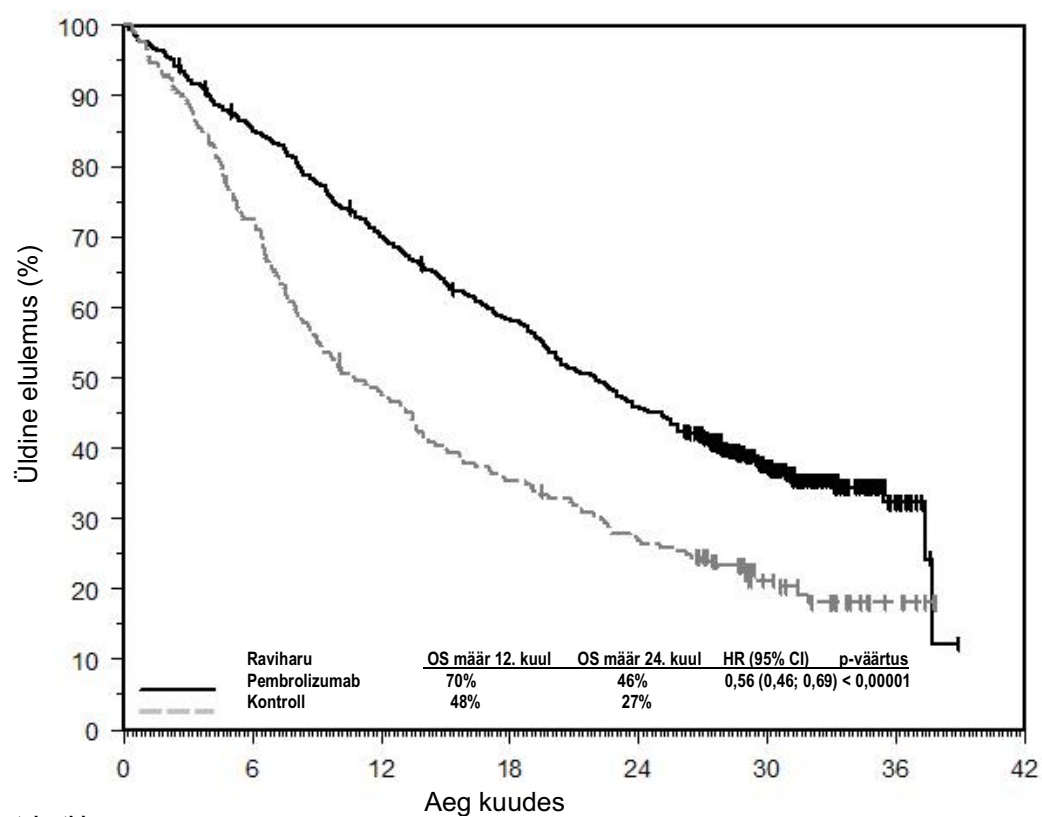
[‡] Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[§] Põhineb patsientidel, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[¶] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil stratifitseerimisel PD-L1 staatuse, platiinat sisaldava kemoterapia ja suitsetamise staatuse järgi

[#] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

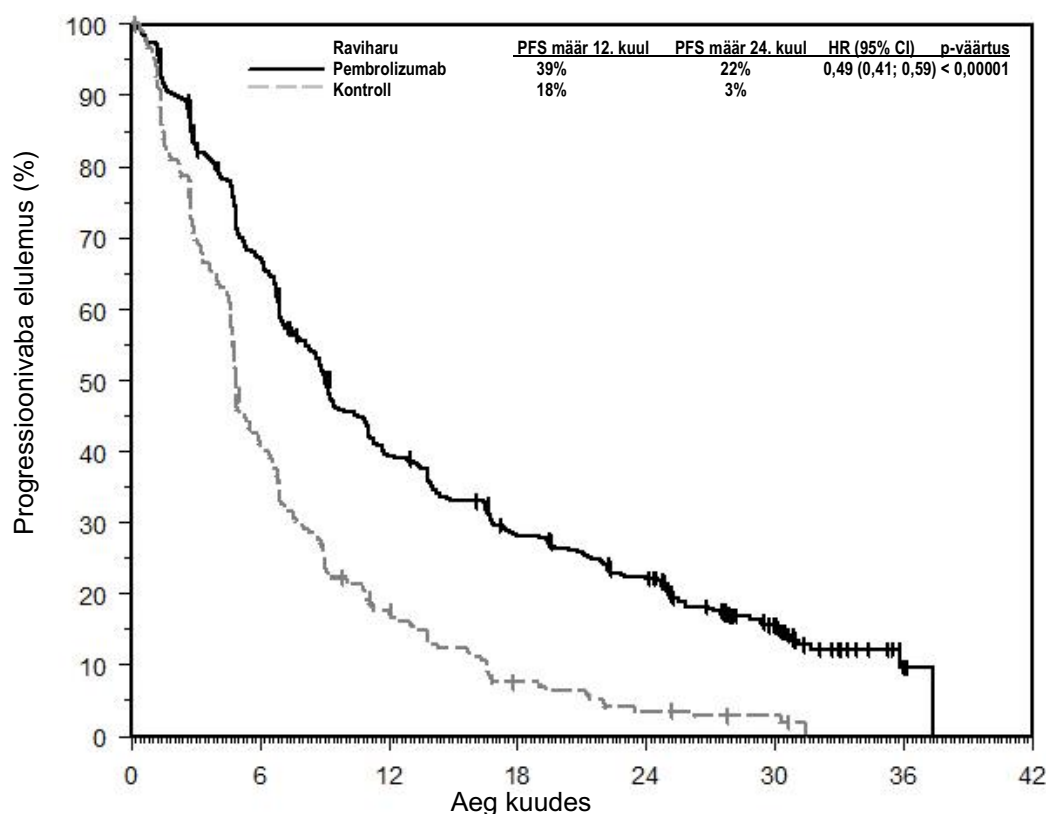
Joonis 14. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-189 (ravikavatsusega populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 15. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-189 (ravikavatsusega populatsioon)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab:	410	270	154	107	80	32	2	0
Kontroll:	206	83	33	13	6	3	0	0

Uuringus KEYNOTE-189 viidi läbi analüüs patsientidel, kelle PD-L1 TPS oli < 1% [pembrolizumabi kombinatsioon: n = 127 (31%) vs. kemoteeraapia: n = 63 (31%)], TPS oli 1...49% [pembrolizumabi kombinatsioon: n = 128 (31%) vs. kemoteeraapia: n = 58 (28%)] või ≥ 50% [pembrolizumabi kombinatsioon: n = 132 (32%) vs. kemoteeraapia: n = 70 (34%)] (vt tabel 17).

Tabel 17. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-189*

Tulemus-näitaja	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoteeraapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoteeraapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoteeraapia
	TPS < 1%		TPS 1 kuni 49%		TPS ≥ 50%	
OS riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR (%)	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Põhineb lõplikul analüüsil

[†] Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoteeraapiaga) põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

Lõplikus analüüsis kaasati uuringusse KEYNOTE-189 kokku 57 NSCLC patsienti vanuses ≥ 75 aastat (35 pembrolizumabi kombinatsioonravi ja 22 kontrollrühmas). Selles uuringu alarühmas registreeriti OS HR = 1,54 [95% CI 0,76; 3,14] ja PFS HR = 1,12 [95% CI 0,56; 2,22] võrdluses pembrolizumabi kombinatsioonravi vs. kemoteeraapia. Selles patsiendirühmas on vähe efektiivsuse andmeid pembrolizumabi kombinatsiooni kohta plaatinat sisaldava kemoteeraapiaga.

KEYNOTE-407: kontrolliga kombinatsioonravi uuring lamerakk-NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud varem ravi saanud

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga hinnati uuringus KEYNOTE-407, mis oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring. Põhikriteeriumid uuringusse kaasamisel olid metastaatiline lamerakk-NSCLC, sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest, ning patsient ei olnud varem saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi. Uuringusse sobimatud olid patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis oli 2 aasta jooksul vajanud süsteemset ravi; meditsiiniline seisund, mille tõttu oli vajalik immunosupressioon; patsiendid, kes olid saanud >30 Gy rindkere kiiritusravi eelnenud 26 nädala jooksul. Randomiseerimine stratifitseeriti kasvaja PD-L1 ekspressiooni (TPS < 1% [negatiivne] vs. TPS ≥ 1%) järgi, uurija valitud paklitakseeli või nab-paklitakseeli järgi ning geograafilise piirkonna järgi (Ida-Aasia vs. mitte-Ida-Aasia). Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest intravenoosse infusiooni ravirühmadest:

- Pembrolizumab 200 mg ja karboplatiin AUC 6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul ning paklitakseel 200 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul või nab-paklitakseel 100 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 tsükli jooksul, millele järgnes pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel. Pembrolizumabi manustati 1. päeval enne kemoteraapiat.
- Platseebo ja karboplatiin AUC 6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul ning paklitakseel 200 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul või nab-paklitakseel 100 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 tsükli jooksul, millele järgnes platseebo iga 3 nädala järel.

Ravi pembrolizumabi või platseeboga jätkati kuni BICR käigus RECIST 1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST alusel defineeritud haiguse progressiooni, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai kliinilist kasu uurija hinnangul.

Platseeborühmas pakuti patsientidele haiguse progressiooni korral pembrolizumabi monoteraapiat.

Kasvaja staatuse hindamine viidi läbi iga 6 nädala järel kuni 18. nädalani, iga 9 nädala järel kuni 45. nädalani ja edaspidi iga 12 nädala järel.

Kokku randomiseeriti 559 patsienti. Uringuvalimi iseloomulikud omadused olid: vanuse mediaan 65 aastat (vahemik: 29 kuni 88); 55% 65-aastased või vanemad; 81% meessoost; 77% valged; ECOG sooritusvõime staatuse 0 (29%) ja 1 (71%); ning 8% ravieelselt olemasolevate ravitud peaaegu metastaasidega. Kolmekümne viiel protsendil oli PD-L1 ekspressiooni TPS < 1% [negatiivne]; 19% olid Ida-Aasia päritolu; ning 60% said paklitakseeli.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS (RECIST 1.1 alusel BICR käigus). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Tabelis 18 on kokku võetud põhilised efektiivsuse näitajad ja joonistel 16 ja 17 on esitatud OS ja PFS Kaplani-Meieri kõverad lõpliku analüüsi järgi jälgimisperioodi mediaaniga 14,3 kuud.

Tabel 18. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-407

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab Karboplatiin Paklitakseel/nab-paklitakseel n = 278	Platseebo Karboplatiin Paklitakseel/nab-paklitakseel n = 281
OS*		
Juhuga patsientide arv (%)	168 (60%)	197 (70%)
Mediaan kuudes (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-väärtus [‡]	0,0006	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	217 (78%)	252 (90%)
Mediaan kuudes (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Täielik ravivastus	2,2%	3,2%
Osaline ravivastus	60%	35%
p-väärtus [§]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% ravi kestus ≥ 12 kuud [¶]	38%	25%

* Kokku 138 patsienti (51%), kes katkestasid uuringuravi platseebo pluss kemoterapia harus, läksid üle pembrolizumabi monoterapiale või said järgneva ravina kontrollpunkti inhibiitorit

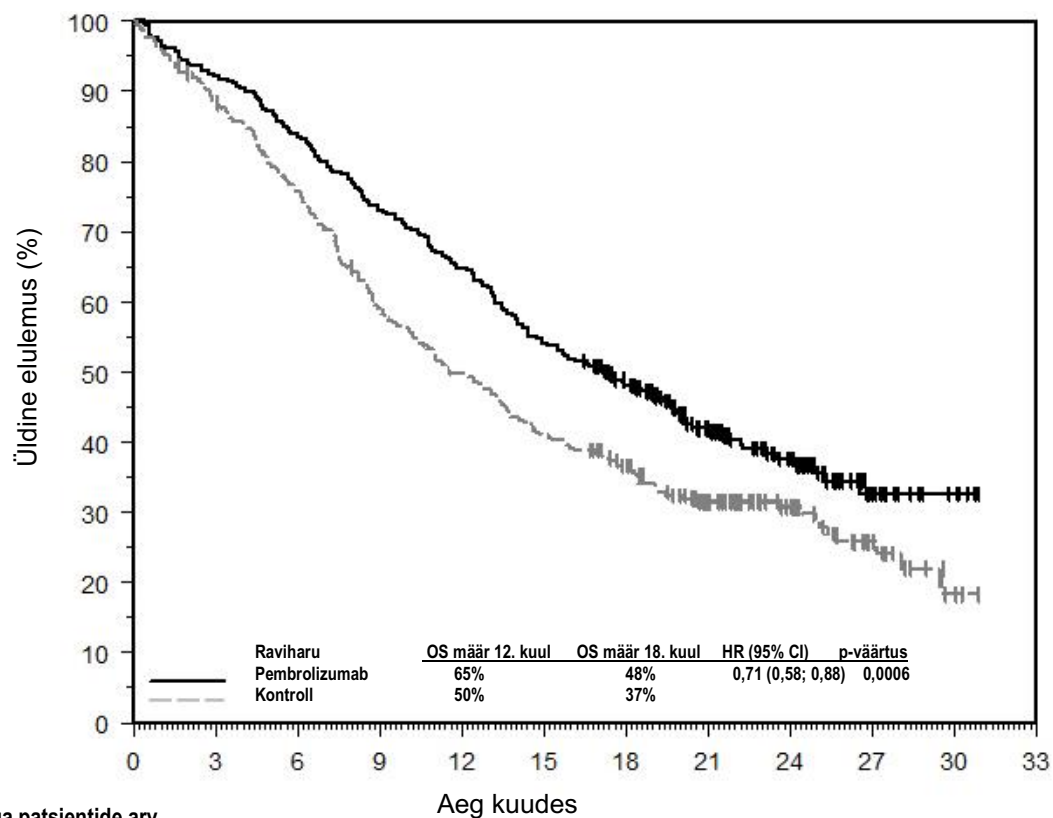
[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[§] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil

[¶] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

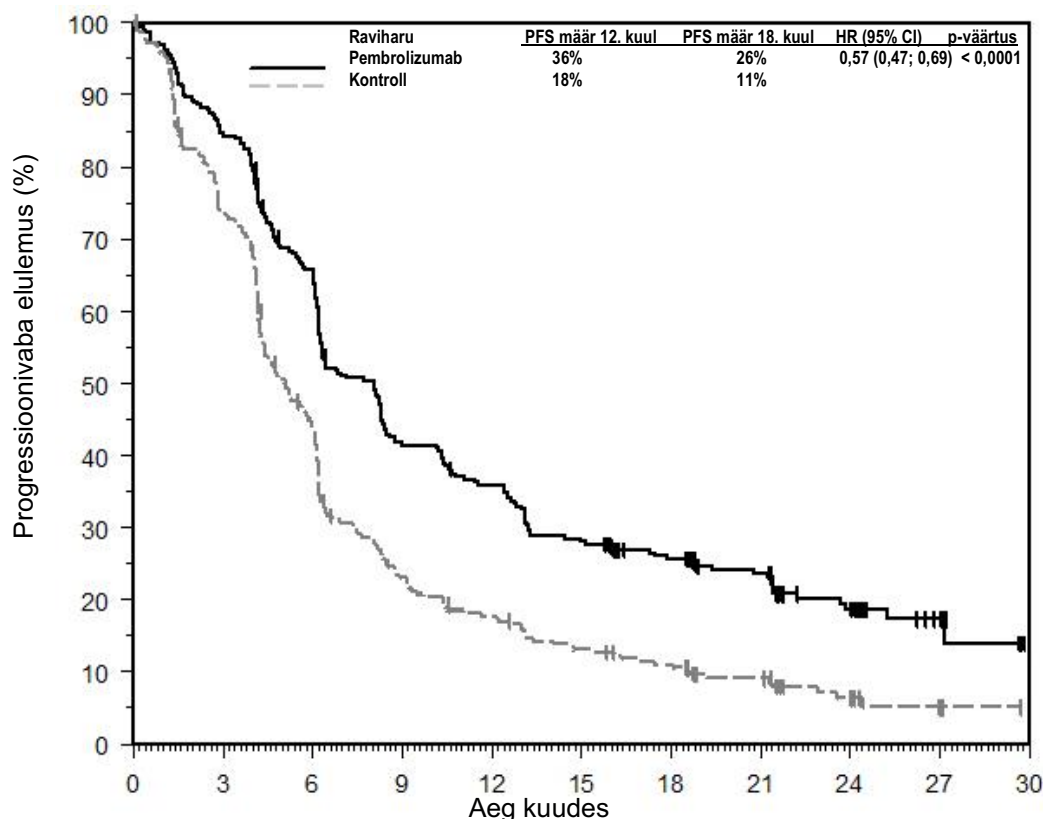
Joonis 16. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver uuringus KEYNOTE-407



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Kontroll:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Joonis 17. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver uuringus KEYNOTE-407



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Kontroll:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

Uuringus KEYNOTE-407 viidi läbi analüüs patsientidel, kelle PD-L1 TPS oli < 1% [pembrolizumabi ja kemoterapia haru: n = 95 (34%) vs. platseebo ja kemoterapia haru: n = 99 (35%)], TPS 1...49% [pembrolizumabi ja kemoterapia haru: n = 103 (37%) vs. platseebo ja kemoterapia haru: n = 104 (37%)] või TPS ≥ 50% [pembrolizumabi ja kemoterapia haru: n = 73 (26%) vs. platseebo ja kemoterapia haru: n = 73 (26%)] (vt tabel 19).

Tabel 19. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-407*

Tulemusnäitaja	Pembrolizumabi kombinatsioonravi	Kemoterapia	Pembrolizumabi kombinatsioonravi	Kemoterapia	Pembrolizumabi kombinatsioonravi	Kemoterapia
	TPS < 1%		TPS 1 kuni 49%		TPS ≥ 50%	
OS riskitiheduste suhe† (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS riskitiheduste suhe† (95% CI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR (%)	67%	41%	55%	42%	64%	30%

* Põhineb lõplikul analüüsil

† Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga) põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

Lõplikus analüüsis kaasati uuringusse KEYNOTE-407 kokku 65 NSCLC patsienti vanuses ≥ 75 aastat (34 pembrolizumabi kombinatsioonravi ja 31 kontrollrühmas). Selles uuringu alarühmas registreeriti OS HR = 0,81 [95% CI 0,43; 1,55], PFS HR = 0,61 [95% CI 0,34; 1,09] ja ORR 62% ja 45% võrdluses pembrolizumabi kombinatsioonravi vs. kemoterapia. Selles patsiendirühmas on vähe efektiivsuse andmeid pembrolizumabi kombinatsiooni kohta plaatinat sisaldava kemoterapiaga.

KEYNOTE-010: Kontrolliga uuring NSCLC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi
Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-010, mis oli mitmekeskuseline avatud kontrollrühmaga uuring kaugelearenenud NSCLC patsientide raviks, kes olid varem saanud keemiaravi platinat sisaldava raviskeemi järgi. Patsientidel esines PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ TPS-iga, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. EGFR aktivatsiooni mutatsiooniga või ALK translokatsiooniga patsientidel oli esinenud haiguse progresseerumine ka nende mutatsioonide puhul heakskiidetud ravi ajal enne pembrolizumabi manustamist. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta (n = 344) või 10 mg/kg kehakaalu kohta (n = 346) iga 3 nädala järel või dotsetakseeli annuses 75 mg/m² iga 3 nädala järel (n = 343) kuni haiguse progresseerumiseni või mittevastuvõetava toksilisuseni. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus; haigusseisund, mis nõudis immuunsupressioonravi; samuti patsiendid, kes olid saanud viimase 26 nädala jooksul rindkere kiiritusprotseduure rohkem kui 30 Gy doosis. Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel.

Selle populatsiooni ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanne vanus 63 aastat (42% olid 65-aastased või vanemad); 61% olid meessoost; 72% valgest rassist ja 21% aasia päritolu; 34% ja 66% ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1. Haigusnäitajate poolest: lamerakuline (21%) või mittelamerakuline (70%); IIIA staadium (2%); IIIB staadium (7%); IV staadium (91%); stabiilsed aju metastaasid (15%); genoomi mutatsioon EGFR (8%) või ALK (1%) esinemine. Varasem ravi hõlmas platinat kaksikraviskeemi (100%); patsiendid olid eelnevalt saanud ravi ühe (69%) või rohkema (29%) ravirea alusel.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS), hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus. Tabelis 20 on esitatud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest kogu populatsioonis (tuumori proportsiooni skoor TPS $\geq 1\%$) ja patsientidel, kelle TPS $\geq 50\%$. Joonisel 18 on näidatud üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (TPS $\geq 1\%$), mis põhineb lõppanalüüsil mediaanse jälgimisperioodiga 42,6 kuud.

Tabel 20. Pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel saanud NSCLC-ga patsientide ravivastus uuringus KEYNOTE-010

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel	Dotsetakseel 75 mg/m ² iga 3 nädala järel
TPS ≥ 1%			
Patsientide arv	344	346	343
OS			
Juhuga patsientide arv (%)	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-väärtus [†]	0,00128	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Juhuga patsientide arv (%)	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-väärtus [†]	0,065	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objektiivne ravivastuse määr[‡]			
ORR % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Täielik ravivastus	2%	3%	0%
Osaline ravivastus	18%	18%	9%
Ravivastuse kestus^{‡,§}			
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saabunud (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% ravi kestab [¶]	42%	43%	46%
TPS ≥ 50%			
Patsientide arv	139	151	152
OS			
Juhuga patsientide arv (%)	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Juhuga patsientide arv (%)	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Objektiivne ravivastuse määr[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Täielik ravivastus	4%	4%	0%
Osaline ravivastus	27%	28%	9%
Ravivastuse kestus^{‡,§}			
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saabunud (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% ravi kestab [¶]	55%	47%	8%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes dotsetakseeliga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

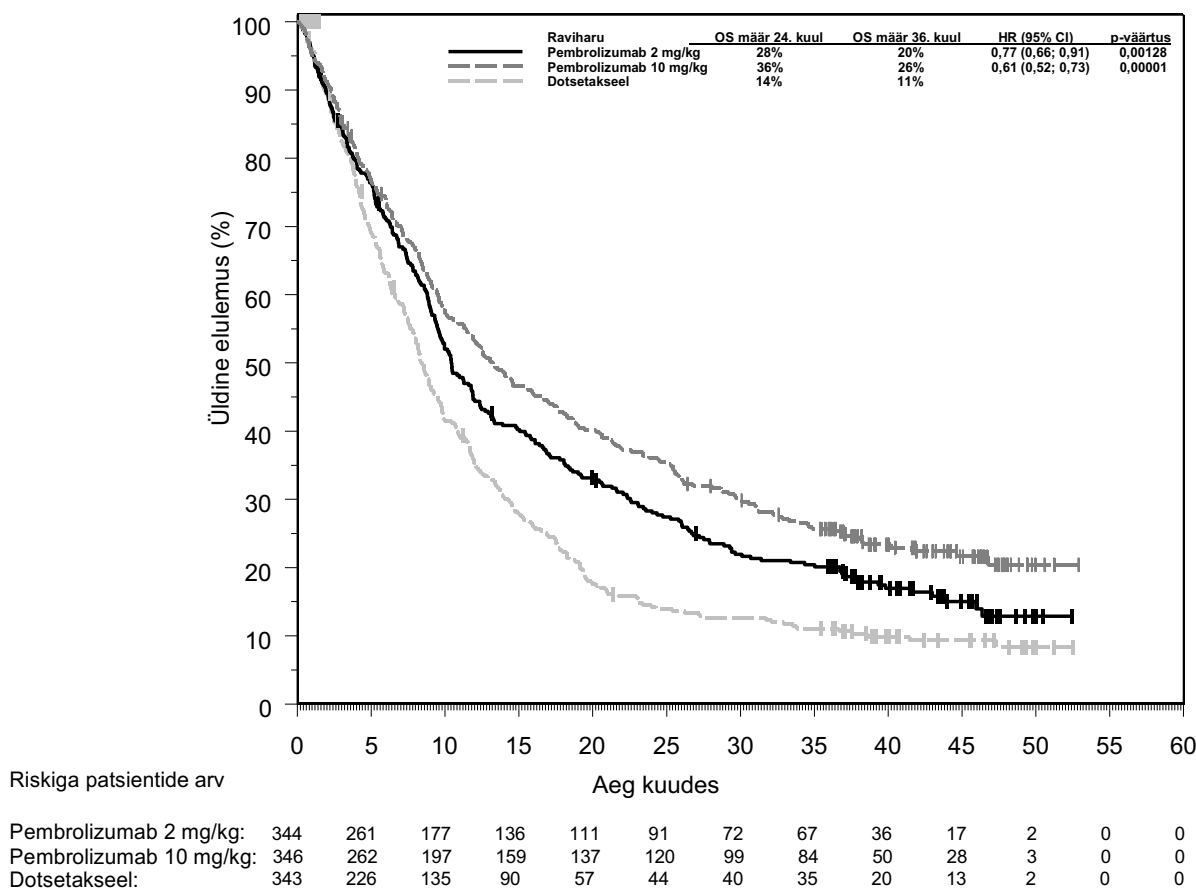
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal

[‡] Hinnati RECIST 1.1 alusel BICR käigus

[§] Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[¶] Kestev ravivastus hõlmab kõiki ravile alluvaid patsiente, kes analüüsi hetkel olid elus, progressioonivabad, ei olnud alustanud uusi vähivastaseid raviseid ja ei olnud märgitud kui jälgimise alt lahkunud

Joonis 18. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-010 (patsiendid PD-L1 ekspresseeriva TPS-iga $\geq 1\%$, ravikavatsusega populatsioon)



Efektiivsustulemused olid pembrolizumabi 2 mg/kg kehakaalu kohta ja 10 mg/kg kehakaalu kohta harudes sarnased. Rühmadevahelises võrdluses olid üldise elulemuse efektiivsuse tulemusnäitajad püsivad sõltumata kasvaja materjali vanusest (värske või arhiveeritud).

Alagrupi analüüsis täheldati pembrolizumabi puhul vähenenud kasu elulemusele võrreldes dotsetakseeliga patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud või patsientidel, kellel olid EGFR aktiveerivad mutatsioonid ning kes olid saanud vähemalt plaatinapõhist kemoteeraapiat ja türosiini kinaasi inhibiitorit; patsientide väikese arvu tõttu ei saa nende andmete põhjal siiski teha selgeid järeldusi.

Pembrolizumabi ohutus ja efektiivsus patsientidel, kellel on kasvaja, mis ei ekspresseeri PD-L1, ei ole tõestatud.

Pahaloomuline pleura mesoteliom

KEYNOTE-483: kontrolliga kombinatsioonravi uuring ravi mittesaanud, mitteresetseeritava kaugelearenenud või metastaatilise pahaloomulise pleura mesoteliomiga (MPM) patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava kemoteeraapiaga hinnati uuringus KEYNOTE-483, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuring. Põhilised sobivuskriteeriumid olid mitteresetseeritava kaugelearenenud või metastaatilise MPM esinemine ning tingimus, et patsient ei olnud varem saanud kaugelearenenud/metastaatilise haiguse süsteemset ravi. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kes olid autoimmuunhaiguse tõttu vajanud süsteemset ravi viimase 3 raviaasta jooksul või kellel oli immunosupressiooni vajav haigus. Randomiseerimine stratifitseeriti histoloogilise alatüübi (epiteeloidne või mitteepiteeloidne) järgi. Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) ühte järgmistest raviharudest; kõiki uuringuravimeid manustati intravenoosse infusiooni teel:

- Pembrolizumab 200 mg koos pemetrekseediga 500 mg/m² ja tsisplatiiniga 75 mg/m² või karboplatiin AUC 5...6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval kuni 6 tsükli, seejärel pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel (n = 222). Pembrolizumabi manustati 1. päeval enne kemoteraapiat.
- Pemetrekseed 500 mg/m² ja tsisplatiin 75 mg/m² või karboplatiin AUC 5...6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval kuni 6 tsükli (n = 218).

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni haiguse progressioonini (määratletud uurija hinnangul mesotelioomi modifitseeritud RECIST 1.1 (mRECIST) alusel), vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud. Kasvaja staatust hinnati iga 6 nädala järel 18 nädala jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

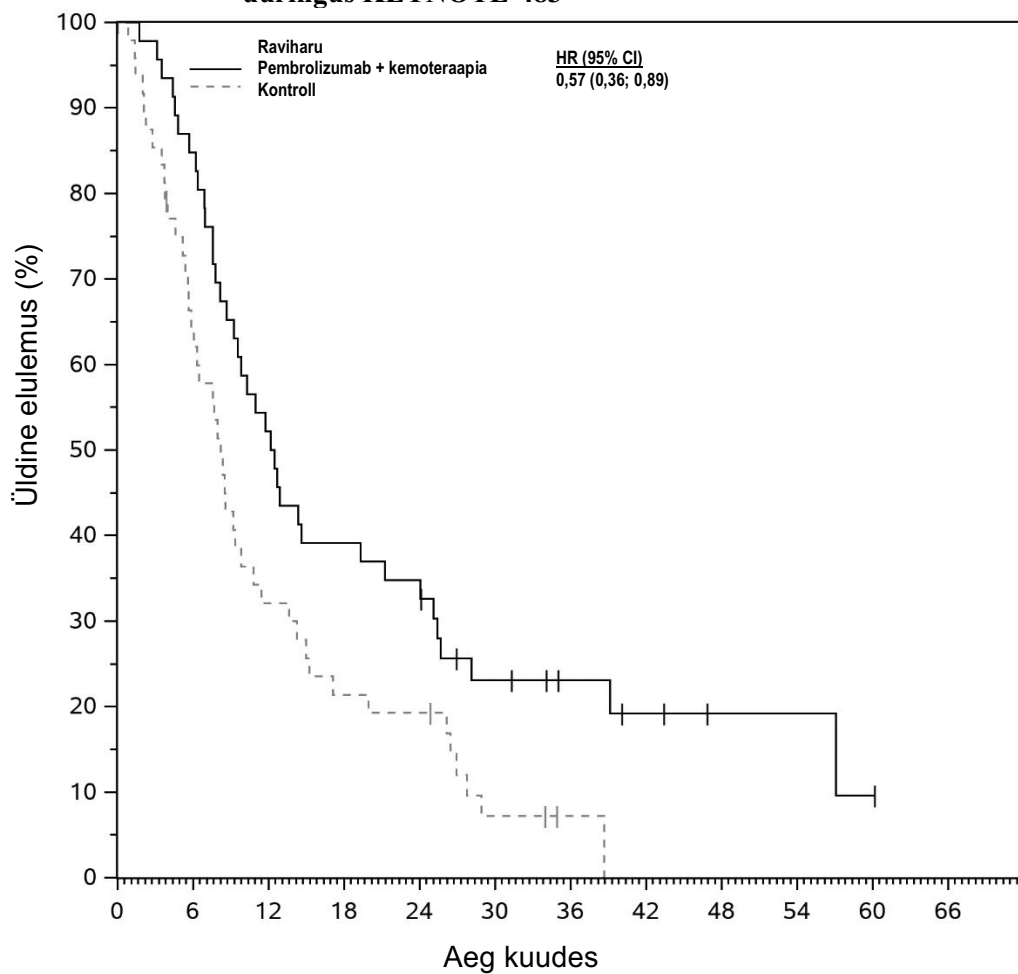
Uuringus KEYNOTE-483 osalenud 95 mitteepitelioidse histoloogiaga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 71 aastat (vahemik: 48...85 aastat), sh 76% olid 65-aastased või vanemad; 83% meessoost; 85% europiidest rassist, 15% andmed olid avaldamata või teadmata; 1% olid hispaania või ladina-ameerika päritolu ning 44% ja 56% patsientide ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS. Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, ORR ja DoR, hinnatuna mRECIST alusel BICR käigus. Uuringus näidati üldpopulatsioonis OS-i [HR 0,79; 95% CI 0,64; 0,98; p-väärtus 0,0162] ja PFS-i [HR 0,80; 95% CI 0,65; 0,99; p-väärtus 0,0194] statistiliselt olulist paranemist lõppanalüüsi ajal ning ORR-i [52% (95% CI 45; 59) vs. 29% (95% CI, 23; 35) p-väärtus < 0,00001] statistiliselt olulist paranemist vaheanalüüsi ajal patsientidel, kes olid randomiseeritud pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni harusse, võrreldes patsientidega, kes olid randomiseeritud ainult kemoteraapia harusse. Tabelis 21 on kokku võetud põhilised efektiivsuse näitajad ning joonistel 19 ja 20 on näidatud OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad, mis põhinevad mitteepitelioidse pahaloolumulise pleura mesotelioomiga patsientide lõppanalüüsil järeljälgimisperioodi mediaaniga 9,8 kuud (vahemik: 0,9...60,3 kuud).

Tabel 21. Efektiivsustulemused mitteepitelioidse pahaloolumulise pleura mesotelioomiga patsientidel uuringus KEYNOTE-483

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel + pemetrekseed + plaatinat sisaldav kemoterapia (n = 46)	Pemetrekseed + plaatinat sisaldav kemoterapia (n = 49)
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	37 (80%)	44 (90%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Mediaan kuudes† (95% CI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	36 (78%)	38 (78%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Mediaan kuudes† (95% CI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)‡	41% (27; 57)	6% (1; 17)
Ravivastuse kestus†		
Mediaan kuudes (vahemik)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
* Põhineb Coxi regressioonimudelil Efroni kattuvuste käsitlemise meetodil, mida käsitletakse ühismuutujana † Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni meetodil tsenseeritud andmete jaoks ‡ Põhineb binoomsete andmete täpsel meetodil		

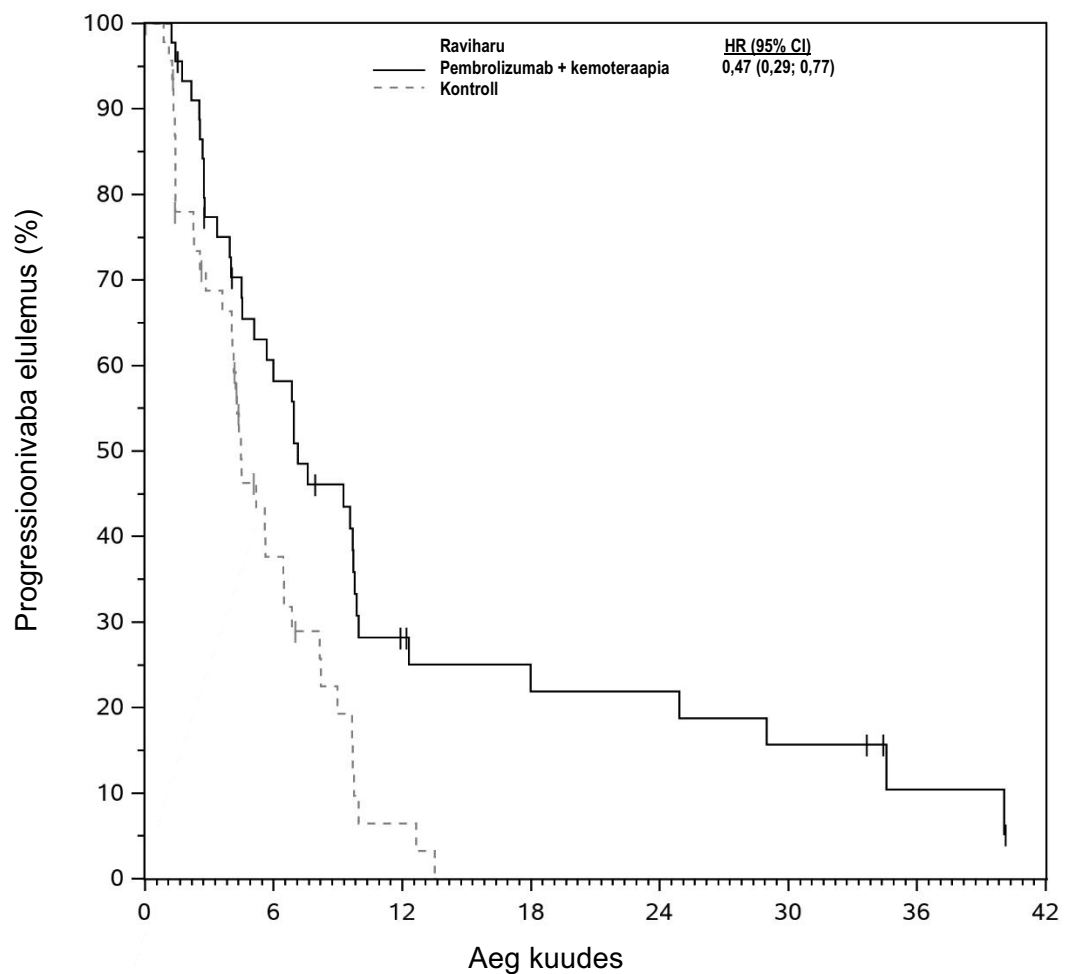
Joonis 19. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver mitteepitelioidse MPM-iga patsientidel uuringus KEYNOTE-483



Riskiga patsientide arv

pembrolizumab + kemoterapia	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Kontroll	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

Joonis 20: Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver mitteepitelioidse MPM-iga patsientidel uuringus KEYNOTE-483



Riskiga patsientide arv

pembrolizumab + kemoterapia	46	24	10	7	7	5	2	0
Kontroll	49	13	2	0	0	0	0	0

Klassikaline Hodgkini lümfoom

Uuring KEYNOTE-204: kontrolliga uuring retsidiiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomiga (cHL) patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-204, mis oli randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuring, milles hinnati 304 retsidiiveerunud või refraktaarse cHL-ga patsienti. Uuringusse mittesobivateks loeti patsiendid, kellel oli aktiivne mitteinfektsioosne pneumoniit, anamneesis allogeenne HSCT viimase 5 aasta jooksul (või > 5 aasta jooksul, kuid GVHD sümptomitega), aktiivne autoimmuunhaigus, immunosupressiooni vajav haigus või süsteemset ravi vajav aktiivne infektsioon. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt eelnevale ASCT-le (jah vs. ei) ning haiguse staatusele pärast esmast ravi (primaarne refraktaarne vs. retsidiiv vähem kui 12 kuud pärast ravi läbimist vs. retsidiiv 12 või rohkem kuud pärast ravi läbimist). Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel;
- brentuksimabvedotiini (BV) 1,8 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt iga 3 nädala järel.

Patsientidele manustati intravenoosselt 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel kuni mittevastuvõetava toksilisuseni või haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni või maksimaalselt 35 tsükli. Praegu on vähe andmeid ravivastuse kestuse kohta pärast pembrolizumabiga ravi lõpetamist 35. tsükli järel. Ravivastust hinnati iga 12 nädala järel, esimese plaanilise ravi algväärtuse järgse hindamisega 12. nädalal.

Uuringus KEYNOTE-204 osalenud 304 patsiendi seas on alarühm 112 patsiendiga, kellel enne uuringusse kaasamist oli ebaõnnestunud siirdamine, ja 137 patsiendiga, kellel oli ebaõnnestunud 2 või enam eelnevat ravi ja kes loeti kaasamise hetkel mitesobivaks saada ASCT-d. Nende 249 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 34 aastat (11% olid 65-aastased või vanemad); 56% olid meessoost; 80% valgest rassist ja 7% aasia päritolu ning 58% ja 41% ECOG sooritusvõime staatusega vastavalt 0 ja 1. Ligikaudu 30% olid refraktaarsed esmase kemoteraapia suhtes ja ligikaudu 45%-l oli anamneesis eelnev ASCT. cHL-i histoloogilise alatüübina esines kõige rohkem nodulaarset skleroosi (ligikaudu 81%) ning laialt levinud haigust, B-sümptomeid ja luuüdi haaratust esines vastavalt ligikaudu 21%, 28% ja 4% patsientidest.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli PFS ja teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR, mõlemad hinnatuna BICR käigus vastavalt rahvusvahelise töögrupi (*International Working Group, IWG*) poolt 2007. aastal uuendatud kriteeriumitele. Täiendavat esmast efektiivsuse tulemusnäitajat, OS-i, ei hinnatud analüüsi ajal ametlikult. 151 pembrolizumabiga ravitud patsiendi jälgimisperioodi mediaan ravikavatsuslikus populatsioonis oli 24,9 kuud (vahemik: 1,8...42,0 kuud). Algse analüüsi tulemusena oli PFS-i riskitiheduste suhe (HR) 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88), ühepoolse p-väärtusega 0,0027. Pembrolizumabi rühmas oli ORR 66%, võrreldes 54%-ga standardravi puhul, p-väärtusega 0,0225. Tabelis 22 on kokkuvõtte alarühma efektiivsustulemustest. Selle alarühma efektiivsustulemused olid kooskõlas ravikavatsusliku populatsiooniga. Joonisel 21 on esitatud selle alarühma PFS-i Kaplani-Meieri kõver.

Tabel 22. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-204 cHL-ga patsientidel, kellel enne uuringusse kaasamist oli ebaõnnestunud siirdamine või ebaõnnestunud 2 või enam eelnevat ravi ja keda loeti mitesobivaks saada ASCT-d

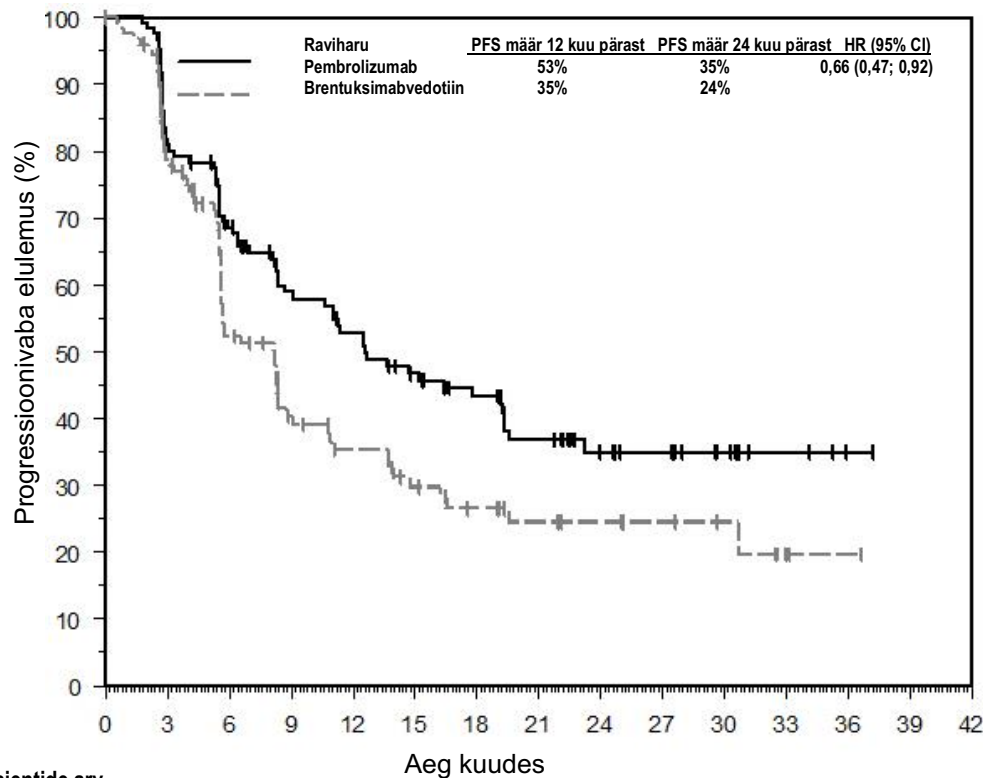
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 124	Brentuksimabvedotiin 1,8 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel n = 125
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	68 (55%)	75 (60%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediaan kuudes (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [‡] % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Täielik ravivastus	27%	22%
Osaline ravivastus	39%	33%
Stabiilne haigus	12%	23%
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Patsientide arv (% [¶]) kestusega ≥ 6 kuud	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Patsientide arv (% [¶]) kestusega ≥ 12 kuud	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Põhineb patsientidel, kellel parim üldine ravivastus oli täielik või osaline ravivastus

[¶] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

Joonis 21. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-204 cHL-ga patsientidel, kellel enne uuringusse kaasamist oli ebaõnnestunud siirdamine või ebaõnnestunud 2 või enam eelnevat ravi ja keda loeti mittesobivaks saada ASCT-d



Riskiga patsientide arv

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

Uuringud KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013: avatud uuringud retsidiveerunud või refraktaarse cHL-iga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringutes KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013, kahes mitmekeskeselises avatud uuringus, milles raviti 241 cHL-ga patsienti. Nendesse uuringutesse kaasati patsiendid, kellel olid ebaõnnestunud ASCT ja BV, kes ei sobinud ASCT-ks, sest neil ei õnnestunud saavutada täielikku või osalist remissiooni päästva keemiaraviga ja BV oli ebaõnnestunud või kellel ASCT ebaõnnestus ja BV ei manustatud. Viis uuritavat ei sobinud ASCT-ks teistel põhjustel kui päästva keemiaravi ebaõnnestumine. Mõlemad uuringud hõlmasid patsiente sõltumata PD-L1 ekspresseerimisest. Mõlemasse uuringusse sobimatud olid patsiendid, kellel oli äge mitteinfektsioosne pneumoniit, allogeenne siirdamine viimase 5 aasta jooksul (või > 5 aasta jooksul, kuid esines GVHD), aktiivne autoimmuunhaigus või immunosupressiivset ravi vajav haigus. Patsientidele manustati pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel (n = 210; KEYNOTE-087) või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel (n = 31; KEYNOTE-013) kuni mittevastuvõetava toksilisuseni või haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni.

Uuringus KEYNOTE-087 osalenud patsientide ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 35 aastat (9% olid 65-aastased või vanemad); 54% olid meessoost; 88% olid valgest rassist ning 49% ja 51% ECOG sooritusvõime oli vastavalt 0 ja 1. Eelnevalt cHL raviks manustatud raviliinide arvu mediaan oli 4 (vahemikus 1 kuni 12). Kaheksakümmend üks protsenti olid refraktaarsed vähemalt ühe eelnenud ravi suhtes, sealhulgas 34%, kes olid refraktaarsed esimese rea ravi suhtes. Kuuskümmend üks protsenti patsientidest olid saanud ASCT, 38% ei sobinud siirdamiseks; 17% ei olnud eelnevalt kasutanud brentuksimabvedotiini ning 37% patsientidest olid eelnevalt saanud kiiritusravi. Haiguse alatüüpide järgi oli 81%-l nodulaarne skleroos, 11%-l segarakuline, 4%-l lümfotsüütiderohke ja 2%-l lümfotsüütidevaene.

Uuringus KEYNOTE-013 osalenud patsientide ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 32 aastat (7% olid 65-aastased või vanemad), 58% olid meessoost, 94% olid valgest rassist ning 45% ja 55% ECOG sooritusvõime oli vastavalt 0 ja 1. Eelnevalt cHL raviks manustatud raviliinide arvu mediaan oli 5 (vahemikus 2 kuni 15). Kaheksakümmend neli protsenti olid refraktaarsed vähemalt ühe eelnenud ravi suhtes, sealhulgas 35%, kes olid refraktaarsed esimese rea ravi suhtes. Seitsekümmend neli protsenti patsientidest olid saanud ASCT, 26% ei sobinud siirdamiseks ning 45% patsientidest olid eelnevalt saanud kiiritusravi. Haiguse alatüüpide järgi oli 97%-l nodulaarne skleroos ja 3%-l segarakuline tõbi.

Esmaseid efektiivsuse tulemusnäitajaid (ORR ja CRR) hinnati BICR käigus vastavalt IWG 2007 kriteeriumitele. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse, PFS ja OS kestused. Ravivastust hinnati KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013 uuringutes vastavalt iga 12 ja 8 nädala järel, esimese ravieelsele järgneva plaanilise hindamisega 12. nädalal. Peamised efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 23.

Tabel 23. Efektiivsustulemused uuringutes KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 210	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel n = 31
Objektiivse ravivastuse määr‡		
ORR % (95% CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Täielik remissioon	28%	19%
Osaline remissioon	44%	39%
Ravivastuse kestus‡		
Mediaan kuudes (vahemik)	16,6 (0,0+; 62,1+) [§]	Ei saanud (0,0+; 45,6+) [¶]
% kestusega ≥ 12 kuud	59% [#]	70% ^p
% kestusega ≥ 24 kuud	45% ^ß	---
% kestusega ≥ 60 kuud	25% ^à	---
Aeg ravivastuseni		
Mediaan kuudes (vahemik)	2,8 (2,1; 16,5) [§]	2,8 (2,4; 8,6) [¶]
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	59 (28%)	6 (19%)
12 kuu OS määr	96%	87%
24 kuu OS määr	91%	87%
60 kuu OS määr	71%	---

* Jälgimisperioodi aja mediaan 62,9 kuud

† Jälgimisperioodi aja mediaan 52,8 kuud

‡ Hinnatud BICR käigus vastavalt IWG 2007 kriteeriumitele PET KT skaneeringute järgi

§ Põhineb ravivastusega patsientidel (n = 150) sõltumatu läbivaatuse alusel

¶ Põhineb ravivastusega patsientidel (n = 18) sõltumatu läbivaatuse alusel

Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 62 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 12 kuud või kauem

p Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 7 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 12 kuud või kauem

ß Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 37 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 24 kuud või kauem

à Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 4 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 60 kuud või kauem

Efektiivsus eakatel patsientidel

Kokku raviti uuringutes KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 ja KEYNOTE-204 pembrolizumabiga 46 cHL patsienti vanuses ≥ 65 aastat. Nendelt patsientidelt kogutud andmeid on liiga vähe, et saaks teha mingeid järeldusi ravi efektiivsuse kohta selles populatsioonis.

Uroteliaalne kartsinoom

KEYNOTE-A39: kontrolliga uuring mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes said esimese ravi kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga hinnati uuringus

KEYNOTE-A39, avatud mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus, millesse kaasati 886 mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsienti. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli immunosupressiooni vajav autoimmuunhaigus või muu meditsiiniline seisund; aktiivsed KNS metastaasid, olemasolev ≥ 2 . astme sensoorne või motoorne neuropaatia, või ravimata diabeet, mida määratleti kui A1C-hemoglobiini ($HbA1c$) $\geq 8\%$ või $HbA1c \geq 7\%$ koos kaasuvate diabeedi sümptomitega; pneumooniit või muud interstitsiaalse kopsuhaiguse vormid. Neoadjuvantset kemoterapiat saanud patsiendid või pärast tsüstektomiat adjuvantset kemoterapiat saanud patsiendid kaasati uuringusse, kui retsidiiv oli ilmnenud > 12 kuud pärast ravi lõpetamist. Patsiendid loeti mitesobivaks saama tsisplatiini, kui nad vastasid vähemalt ühele järgmistest kriteeriumitest: glomerulaarfiltratsiooni kiirus $30\ldots 59$ ml/min, ECOG sooritusvõime staatus ≥ 2 , ≥ 2 . raskusastme kuulmiskaotus või NYHA III klassi südamepuudulikkus. Gemtsitabiini ja platinapõhise kemoterapia harusse randomiseeritud patsientidel oli lubatud saada säilitavat immunoterapiat. Randomiseerimine stratifitseeriti tsisplatiinile sobivuse (sobiv või mitesobiv), PD-L1 ekspressiooni (CPS ≥ 10 või CPS < 10 , kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit) ja maksametastaaside (esinesid või puudusid) järgi. Patsiendid randomiseeriti (suhtega 1 : 1) ühte järgmistest raviharudest; kõiki uuringuravimeid manustati intravenoosse infusioonina:

- Iga 21-päevase ravitsükli 1. päeval manustati 200 mg pembrolizumabi 30 minuti jooksul ning 1. ja 8. päeval manustati enfortumabvedotiini annuses 1,25 mg/kg.
- Iga 21-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval manustati gemtsitabiini annuses 1000 mg/m² ja 1. päeval manustati vastavalt uuriva arsti valikule kas tsisplatiini annuses 70 mg/m² või karboplatiini (AUC 4,5 või 5 mg/ml/min vastavalt kohalikele ravijuhenditele).

Ravi pembrolizumabi ja enfortumabvedotiiniga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel kinnitatud haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või pembrolizumabi puhul maksimaalselt 35 tsüklit (kuni ligikaudu 2 aastat). Kasvaja staatust hinnati 18 kuu jooksul iga 9 nädala järel ja seejärel iga 12 nädala järel.

886 uroteliaalse kartsinoomiga patsiendi raviga seotud omadused olid järgmised: vanuse mediaan 69 aastat; 77% mehed; ning 67% euroopiidsest rassist. Üheksakümne viiel protsendil oli M1 haigus ja 5%-l M0 haigus. Seitsmekümne kolmel protsendil oli esmane kasvaja kusetee alumises ja 27%-l ülemises osas. Viiekümne neljale protsendile sobis ravi tsisplatiiniga, 58%-l oli PD-L1 CPS ≥ 10 ja 72%-l olid vistseraalsed metastaasid, sh 22%-l maksa metastaasid. Kahekümnel protsendil oli normaalne neerufunktsioon ning vastavalt 37%-l, 41%-l ja 2%-l oli kerge, mõõdukas või raske neerukahjustus. Üheksakümne seitsmel protsendil oli ECOG sooritusvõime staatus 0...1 ja 3%-l oli ECOG sooritusvõime staatus 2. Kaheksakümne viiel protsendil oli anamneesis transitoorakuline kartsinoom (*transitional cell carcinoma*, TCC), 2%-l oli TCC koos muu histoloogiaga ja 6%-l oli lamerakulise diferentseerumisega TCC. Kolmkümmend kaks protsenti gemtsitabiini ja platinapõhise kemoterapia haru patsientidest said säilitavat immunoterapiat.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja mõõdikud olid PFS, hinnatuna BICR käigus RECIST v1.1 alusel, ja OS. Teised tulemusnäitajad olid ORR ja DoR, hinnatuna BICR käigus RECIST v1.1 alusel, ja aeg valu progressioonini (*time to pain progression*, TTPP).

Uuringus näidati statistiliselt olulist OS-i, PFS-i ja ORR-i paranemist pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsiooni rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti gemtsitabiini ja platinapõhise kemoterapia rühma.

442 pembrolizumabi ja enfortumabvedotiiniga ravitud patsiendi jälgimisperioodi mediaan oli 17,3 kuud (vahemik: 0,3 kuni 37,2 kuud). Põhilised efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 24 ning joonistel 22 ja 23.

Tabel 24. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-A39

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga n = 442	Gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoterapiaga või ilma n = 444
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	133 (30%)	226 (51%)
Mediaan kuudes (95% CI)	31,5 (25,4; NR)	16,1 (13,9; 18,3)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-väärtus [†]	< 0,00001	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	223 (50%)	307 (69%)
Mediaan kuudes (95% CI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-väärtus [†]	< 0,00001	
Objektiivne ravivastuse määr[‡]		
ORR [§] % (95% CI)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
p-väärtus [¶]	< 0,00001	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide regressioonimudelil

[†] Kahepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

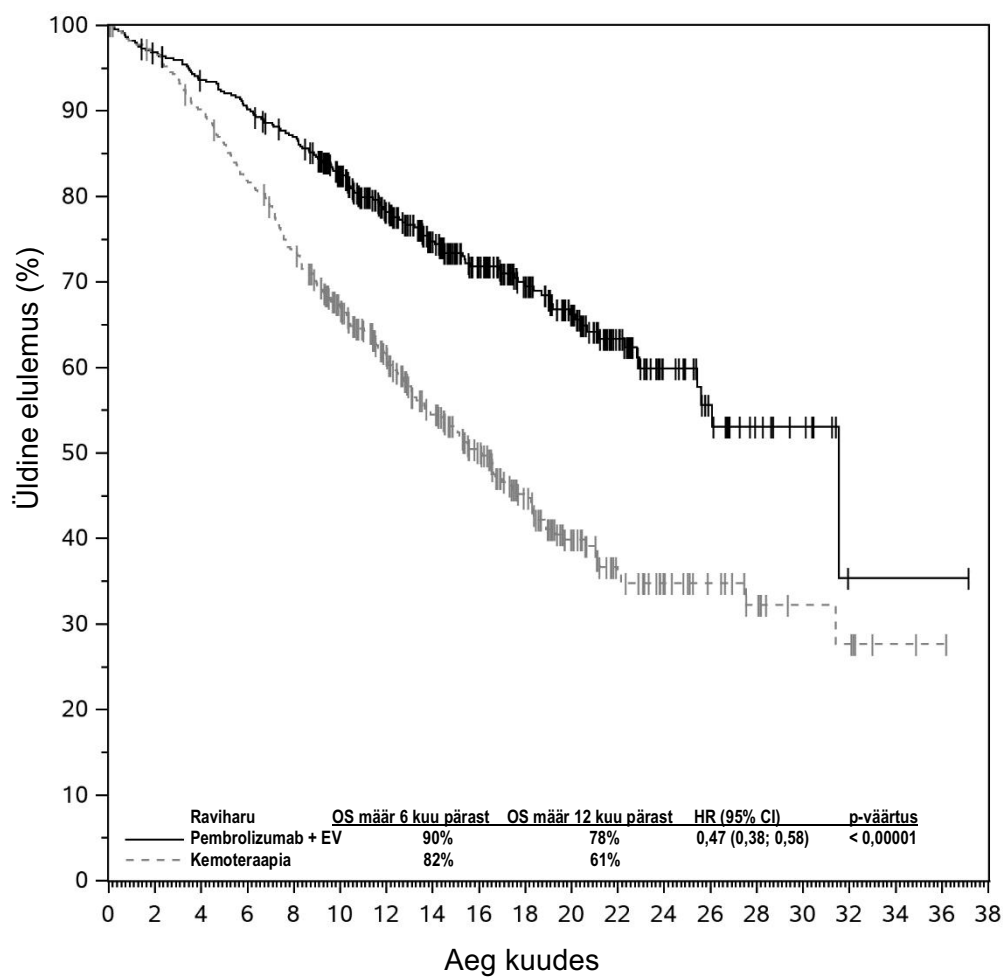
[‡] Hõlmab üksnes ravieelselt mõõdetava haigusega patsiente

[§] Põhineb patsientidel, kelle parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[¶] Kahepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testil, mis on stratifitseeritud PD-L1 ekspressiooni, tsisplatiinile sobivuse ja maksametastaaside alusel

NR = ei saanud

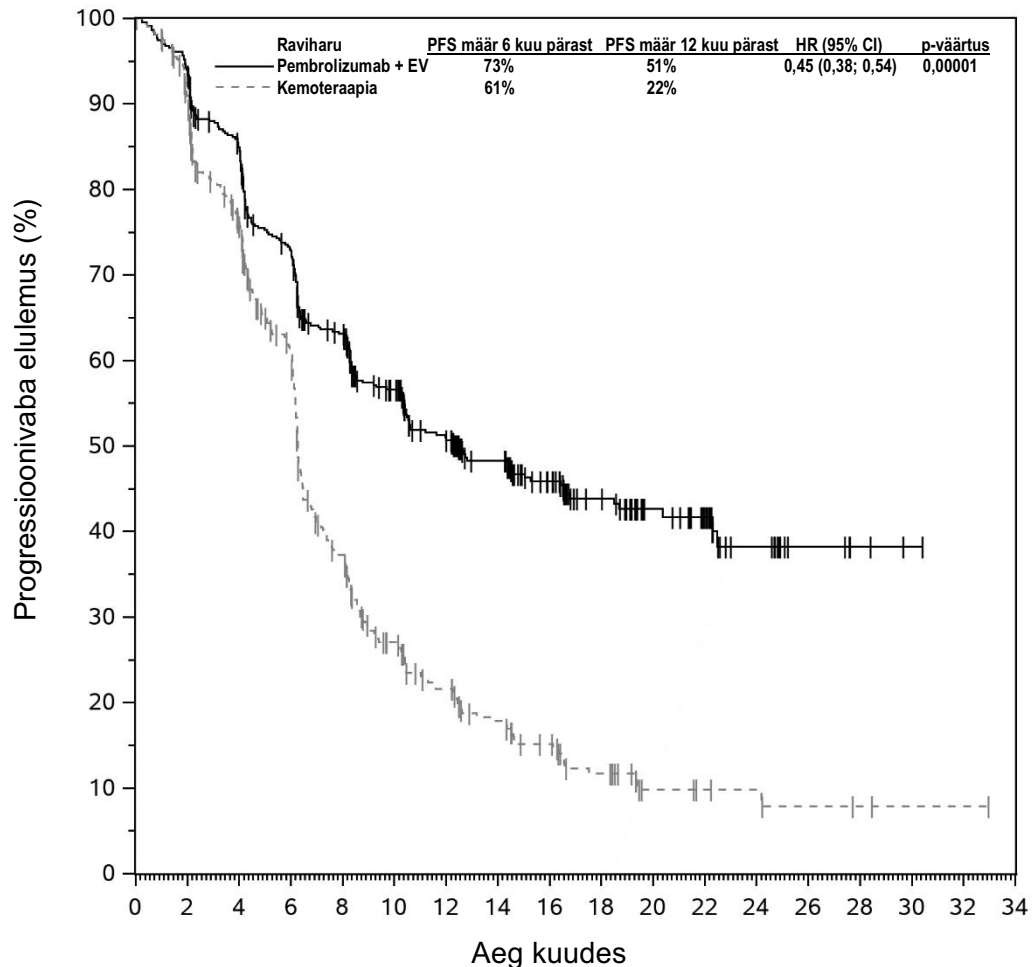
Joonis 22. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver uuringus KEYNOTE-A39



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 23. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver uuringus KEYNOTE-A39



Riskiga patsientide arv

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

KEYNOTE-045: kontrolliga uuring uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-045, mis oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud (1:1) kontrolliga uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi hindamiseks patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud plaatinat sisaldava keemiaravi ajal või järel. Patsiendid pidid olema saanud ravi esimese rea plaatinat sisaldava raviskeemi alusel lokaalselt kaugelearenenud/metastaatilise haiguse tõttu või neoadjuvant/adjuvantravina ning neil pidi esinema haiguse retsidiiv/progreesioon ≤ 12 kuud pärast ravi lõpetamist. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel ($n = 270$) või uurija valikul ühte järgmistest keemiaravi skeemidest, kõiki neid manustati intravenoosselt iga 3 nädala järel ($n = 272$): paklitakseel 175 mg/m² ($n = 84$), dotsetakseel 75 mg/m² ($n = 84$) või vinfluniin 320 mg/m² ($n = 87$). Patsiendid said ravi pembrolizumabiga kuni mittevastuvõetava toksilisuse või haiguse progressioonini. Ravi oli lubatud jätkata ka pärast haiguse progressiooni tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine oli uurija hinnangul patsiendile kliiniliselt kasulik. Ilma haiguse progressioonita patsiente võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus või immuunsupressiooni vajav meditsiiniline seisund ning patsiendid, kes eelnevalt olid saanud rohkem kui 2 rea süsteemset keemiaravi metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks. Patsientidel, kelle ECOG sooritusvõime staatus oli 2, oli nõutav hemoglobiini tase ≥ 10 g/dl, maksa metastaaside puudumine ja nende eelneva keemiaravi skeemi viimase annuse manustamisest pidi uuringusse kaasamise hetkeks olema möödunud ≥ 3 kuud. Kasvaja staatuse hindamine toimus 9 nädalat pärast esimese annuse manustamist ja seejärel iga 6 nädala järel kogu esimese aasta jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-045 osalenud 542 randomiseeritud patsiendi algtaaseme näitajad olid järgmised: mediaanne vanus 66 aastat (vahemik: 26 kuni 88), 58% olid 65-aastased või vanemad; 74% olid meessoost; 72% valgenahalised ja 23% asiaadid; 56% ECOG sooritusvõime staatusega 1 ja 1% ECOG sooritusvõime staatusega 2; ning 96% M1 haigusega ja 4% M0 haigusega. Kaheksakümne seitsmel protsendil patsientidest olid vistseraalsed metastaasid, sh 34%-l maksa metastaasid. Kaheksakümne kuuel protsendil oli primaarne kasvaja alumises traktis ja 14%-l primaarne kasvaja ülemises traktis. Viieteistkümnel protsendil patsientidest oli haigus progresseerunud pärast eelnevat platiinat sisaldavat neoadjuvantset või adjuvantset keemiaravi. Kakskümmend üks protsenti olid saanud 2 eelnevat süsteemset raviskeemi metastaaside raviks. Seitsekümmend kuus protsenti patsientidest olid eelnevalt saanud tsisplatiini, 23% olid eelnevalt saanud karboplatiini ja 1% oli saanud ravi mõne muu platiinat sisaldava raviskeemiga.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus) ja ravivastuse kestus. Tabelis 25 on kokku võetud ravikavatsusliku populatsiooni põhilised efektiivsuse näitajad lõplikus analüüsis. Lõplikul analüüsil põhinev üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver on esitatud joonisel 24. Uuringus demonstreeriti statistiliselt olulist OS ja ORR paranemist pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes keemiaraviga. Pembrolizumabi ja keemiaravi võrdluses puudusid statistiliselt olulised PFS erinevused.

Tabel 25. Ravivastus uuringus KEYNOTE-045 pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes olid varem saanud keemiaravi

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 270	Keemiaravi n = 272
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	200 (74%)	219 (81%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-väärtus [†]	< 0,001	
Mediaan kuudes (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Juhuga patsientide arv (%)	233 (86%)	237 (87%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-väärtus [†]	0,313	
Mediaan kuudes (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Objektiivne ravivastuse määr[‡]		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-väärtus [§]	< 0,001	
Täielik ravivastus	9%	3%
Osaline ravivastus	12%	8%
Stabiilne haigus	17%	34%
Ravivastuse kestus^{‡,¶}		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saabunud (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 6 kuud	46 (84%)	8 (47%)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 12 kuud	35 (68%)	5 (35%)

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[†] Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti alusel

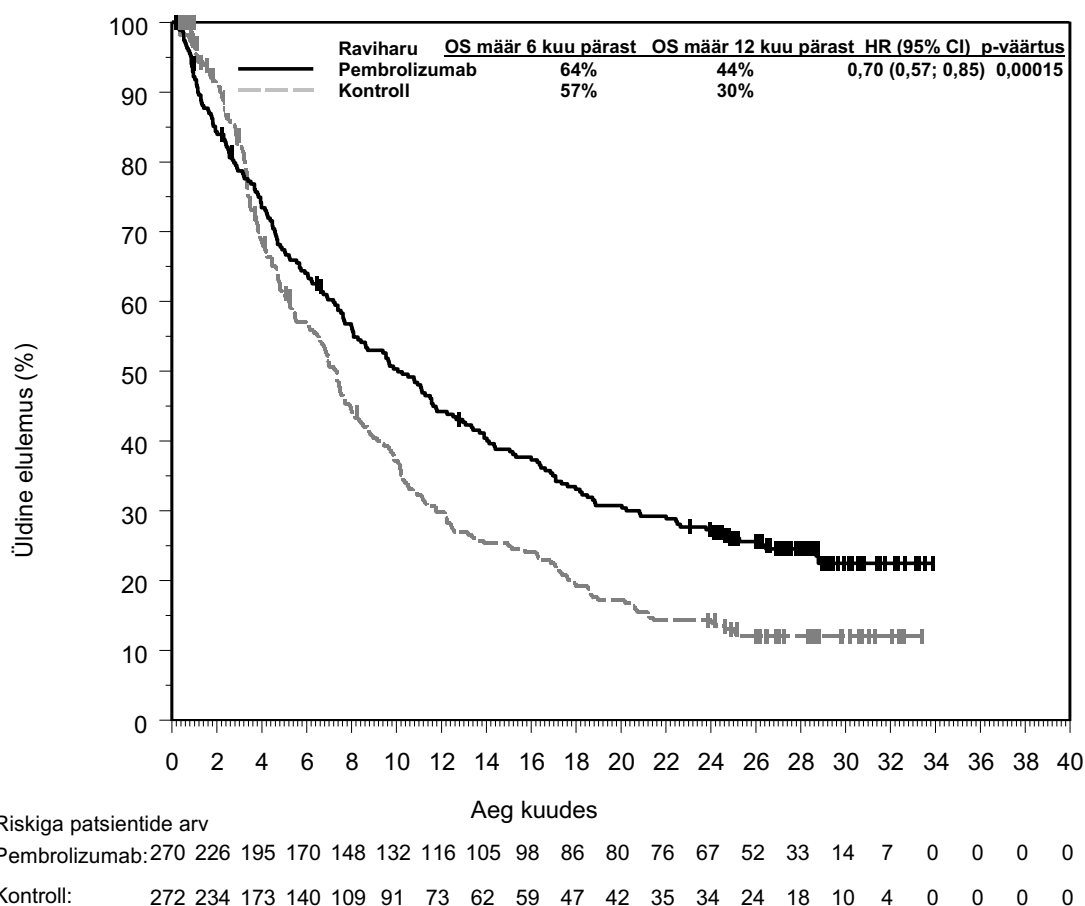
[‡] Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus

[§] Miettineni ja Nurminen meetodi alusel

[¶] Parima objektiivse ravivastusena kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega patsientide alusel

[#] Kaplani-Meieri hinnangu alusel

Joonis 24. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-045 (ravikavatsuslik populatsioon)



Uuringu KEYNOTE-045 raames viidi läbi analüüs nii pembrolizumabi kui ka keemiaravi harude patsientidel, kellel oli PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n = 186 (69%) vs. keemiaravi: n = 176 (65%)] või ≥ 10 [pembrolizumab: n = 74 (27%) vs. keemiaravi: n = 90 (33%)] (vt tabel 26).

Tabel 26. Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi

PD-L1 ekspressioon	Pembrolizumab	Keemiaravi	
	Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi Kõrvaltoimega patsientide arv (%) [*]		Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

^{*} Lõpliku analüüsi põhjal

[†] Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Patsientide poolt teatatud tulemusi (*patient-reported outcomes*, PROd) hinnati EORTC QLQ-C30 alusel. Pembrolizumabiga ravitud patsientidel täheldati EORTC QLQ-C30 globaalse terviseseisundi /elukvaliteedi halvenemiseni kulunud aja pikenemist võrreldes nendega, kes uurija valikul said keemiaravi (HR 0,70; 95% CI 0,55...0,90). Rohkem kui 15-nädalase jälgimisperioodi jooksul püsis pembrolizumabiga ravitud patsientide globaalne terviseseisund/elukvaliteet stabiilsena, samas kui uurija valikul keemiaravi saanutel esines globaalse terviseseisundi/elukvaliteedi langus. Nende tulemuste interpreteerimisel tuleb lähtuda uuringu avatud ülesehitusest ja seetõttu tuleb neisse suhtuda ettevaatusega.

KEYNOTE-052: avatud uuring uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-052, mis oli lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi mitmekeskuseline avatud uuring patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi. Patsiendid said pembrolizumabi annuses 200 mg iga 3 nädala järel kuni mittevastuvõetava toksilisuse või haiguse progressioonini. Ravi võidi jätkata pärast haiguse progressiooni tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine oli uurija hinnangul patsiendile kliiniliselt kasulik. Ilma haiguse progressioonita patsiente võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus või immuunsupressiooni vajav meditsiiniline seisund. Kasvaja staatuse hindamine toimus 9 nädalat pärast esimese annuse manustamist ja seejärel iga 6 nädala järel kogu esimese aasta jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Algtaseme näitajad 370 uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi, olid järgmised: mediaanne vanus 74 aastat (82% olid 65-aastased või vanemad); 77% olid meessoost; 89% olid valgenahalised ja 7% asiaadid. Kaheksakümne kaheksal protsendil oli M1 haigus ja 12%-l M0 haigus. Kaheksakümne viiel protsendil patsientidest olid vistseraalsed metastaasid, sealhulgas 21%-l olid maksa metastaasid. Tsisplatiinravi mitesobivuse põhjused olid järgmised: algtaseme kreatiniini kliirens < 60 ml/min (50%), ECOG sooritusvõime staatus 2 (32%), ECOG sooritusvõime staatus 2 ja algtaseme kreatiniini kliirens < 60 ml/min (9%) ja muud põhjused (III klassi südamepuudulikkus, 2. või suurema raskusastme perifeerne neuropaatia ja 2. või suurema raskusastme kuulmiskadu; 9%). Üheksakümmend protsenti patsientidest ei olnud varem ravi saanud ja 10% olid eelnevalt saanud adjuvantset või neoadjuvantset platinapõhist keemiaravi. Kaheksakümne ühel protsendil oli primaarne kasvaja alumises traktis ja 19%-l patsientidest oli primaarne kasvaja ülemises traktis.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastuse määr (ORR), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS). Tabelis 27 on kokku võetud uuringupopulatsiooni põhilised efektiivsusnäitajad lõppanalüüsi seisuga, põhinedes jälgimisperioodil mediaaniga 11,4 kuud (vahemik: 0,1; 41,2 kuud) kõigi patsientide kohta.

Tabel 27. Ravivastus uuringus KEYNOTE-052 pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi

Tulemusnäitaja	n = 370
Objektiivne ravivastuse määr*	
ORR % (95% CI)	29% (24; 34)
Haiguse üle kontrolli saavutamise määr [†]	47%
Täielik ravivastus	9%
Osaline ravivastus	20%
Stabiilne haigus	18%
Ravivastuse kestus	
Mediaan kuudes (vahemik)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% kestusega ≥ 6 kuud	81% [‡]
Aeg ravivastuseni	
Mediaan kuudes (vahemik)	2,1 (1,3; 9,0)
Progressioonivaba elulemus*	
Mediaan kuudes (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
6 kuu progressioonivaba elulemuse määr	33%
12 kuu progressioonivaba elulemuse määr	22%
Üldine elulemus	
Mediaan kuudes (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
6 kuu üldise elulemuse määr	67%
12 kuu üldise elulemuse määr	47%

* Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus

[†] Põhineb parimal ravivastusel, milleks oli stabiilne haigus või parem tulemus

[‡] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul; hõlmab 84 patsienti, kellel esines ravivastus kestusega 6 kuud või kauem

Uuringu KEYNOTE-052 raames viidi läbi analüüs patsientidel, kellel olid kasvaja, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga < 10 (n = 251; 68%) või ≥ 10 (n = 110; 30%), kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit (vt tabel 28).

Tabel 28. Objektiivne ravivastuse määr ja üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi

Tulemusnäitaja	CPS < 10 n = 251	CPS ≥ 10 n = 110
Objektiivne ravivastuse määr*		
ORR % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
Üldine elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12 kuu üldise elulemuse määr	41%	61%

* BICR, RECIST 1.1 alusel

KEYNOTE-361 on III faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud kliiniline uuring, milles võrreldakse pembrolizumabi koos platinapõhise keemiaraviga (st kas tsisplatiin või karboplatiin koos gemtsitabiiniga) või ilma ja esimese rea keemiaravi kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga isikutel. Uuringu KEYNOTE-361 tulemused pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamisel ei näidanud statistiliselt olulist paranemist RECIST 1.1 alusel BICR käigus hinnatud PFS (HR 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p = 0,0033) ega OS (HR 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; p = 0,0407) puhul võrreldes ainult keemiaraviga. Vastavalt eelnevalt täpsustatud hierarhilisele uuringu järjekorrale ei saanud ametlikes uuringutes hinnata pembrolizumabi statistilist olulisust võrreldes keemiaraviga. Pembrolizumabi monoterapia efektiivsuse põhitulemusnäitajad patsientidel, kellele uurija eelistas keemiaraviks pigem karboplatiini kui tsisplatiini, olid kooskõlas uuringu KEYNOTE-052 tulemustega. Efektiivsustulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerivad PD-L1 CPS-iga ≥ 10, olid sarnased üldpopulatsioonile, kellele valiti keemiaravi eelistuseks karboplatiin. Vt tabel 29 ja joonised 25 ja 26.

Tabel 29. Ravivastus pembrolizumabile annuses 200 mg iga 3 nädala järel või keemiaravile uuringus KEYNOTE-361 varem ravimata uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele uurija eelistas keemiaraviks pigem karboplatiini kui tsisplatiini

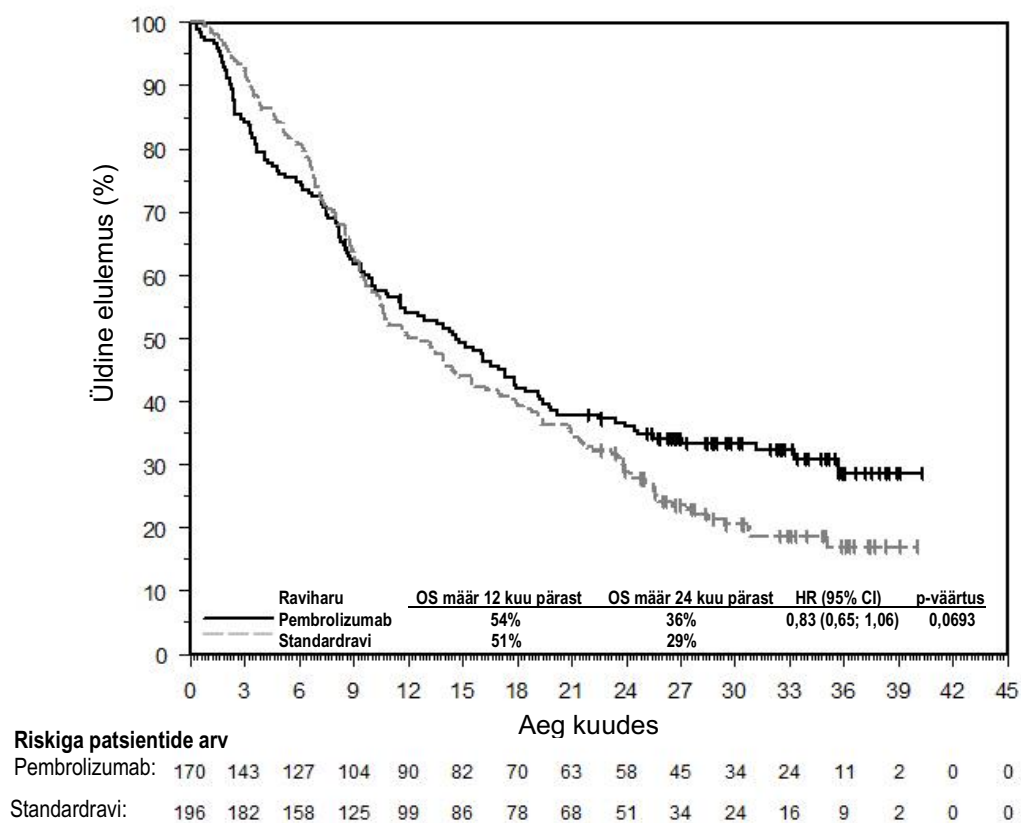
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab n = 170	Keemiaravi n = 196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n = 84	Keemiaravi CPS ≥ 10 n = 89
Objektiivne ravivastuse määr*				
ORR % (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Täielik ravivastus	10%	11%	12%	18%
Osaline ravivastus	18%	31%	18%	28%
Ravivastuse kestus*				
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% kestusega ≥ 12 kuud†	57%	30%	63%	38%
PFS*				
Mediaan kuudes (95% CI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
12 kuu PFS määr	25%	24%	26%	31%
OS				
Mediaan kuudes (95% CI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
12 kuu OS määr	54%	51%	57%	54%

* Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus

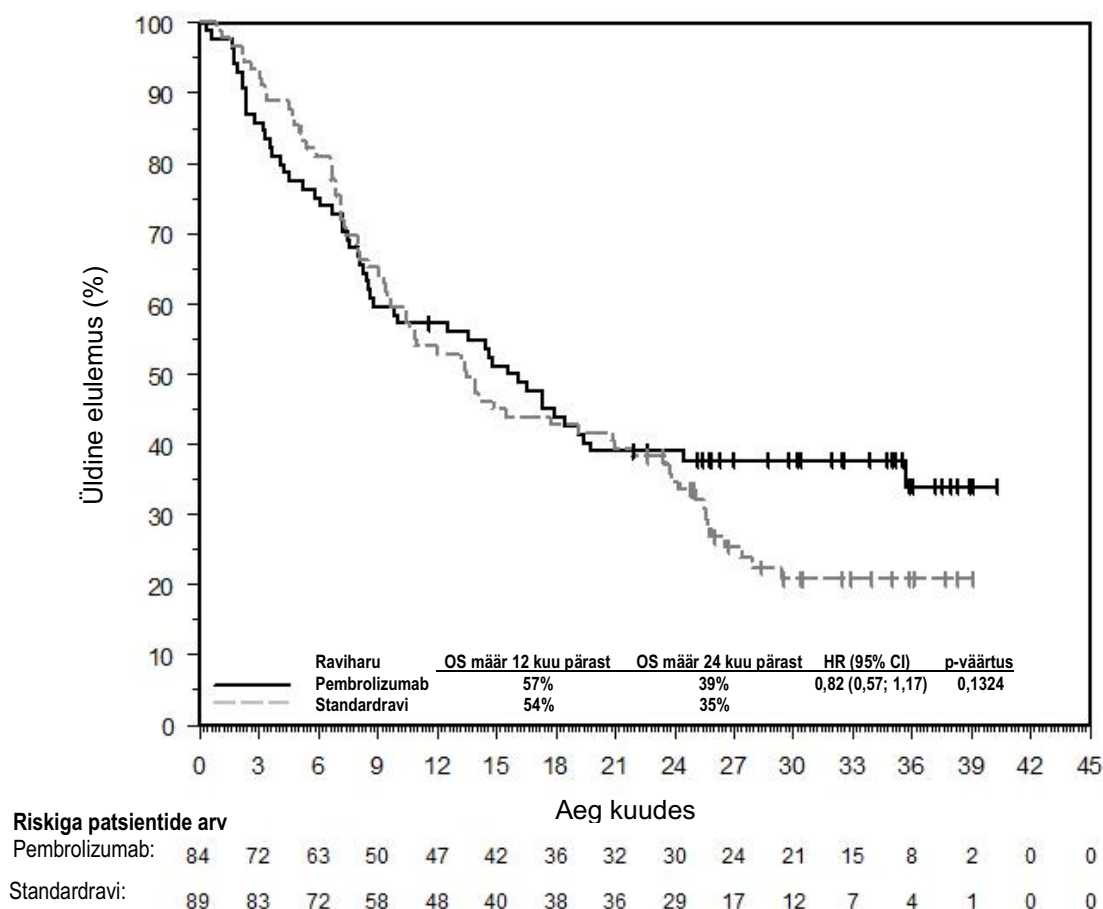
† Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul

NR = ei saanud

Joonis 25. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-361 (ravikavatsuslik populatsioon, valikravim karboplatiin)



Joonis 26. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-361 (patsiendid PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 10 , ravikavatsuslik populatsioon, valikravim karboplatiin)



Pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoom

KEYNOTE-689: neoadjuvant- ja adjuvantravi kontrolliga uuring lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava HNSCC patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-689, mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud aktiivse kontrolliga uuring ja viidi läbi 714-l lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava HNSCC (staadium III...IVA) patsiendil. Uuringusse mittesobivateks loeti patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus, mille tõttu patsient oli viimase 2 aasta jooksul saanud süsteemset ravi, või immunosupressiooni vajav haigusseisund. Randomiseerimine stratifitseeriti primaarse kasvaja asukoha (orofarüingeaalne/suuõõs või kõri või hüpofarüingeaalne), kasvaja staadiumi (AJCC 8. väljaande järgi III või IVA) ja kasvaja PD-L1 staatuse (TPS $\geq 50\%$ või $< 50\%$) järgi.

Patsiendid randomiseeriti (1: 1) ühte järgmistest raviharudest:

- Raviharu A. Neoadjuvantraviks pembrolizumab 200 mg 2 tsükli enne kirurgilist resektsiooni. 6 nädala jooksul pärast kirurgilist operatsiooni pembrolizumab 200 mg 3 tsükli kombinatsioonis kas kiiritusraviga + 3 tsükli samaaegset ravi tsisplatiiniga 100 mg/m² iga 3 nädala järel patsientidele, kellel olid suure riski patoloogilised tunnused pärast kirurgilist operatsiooni, või ainult kiiritusraviga patsientidele, kellel puudusid suure riski patoloogilised tunnused pärast kirurgilist operatsiooni. Sellele järgnes pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel kuni 12 tsükli.
- Raviharu B. Neoadjuvantravi enne kirurgilist operatsiooni ei tehtud. 6 nädala jooksul pärast kirurgilist operatsiooni kas kiiritusravi + 3 tsükli samaaegset ravi tsisplatiiniga 100 mg/m² iga 3 nädala järel patsientidele, kellel olid pärast kirurgilist operatsiooni suure riski patoloogilised tunnused, või ainult kiiritusravi patsientidele, kellel pärast kirurgilist operatsiooni puudusid suure riski patoloogilised tunnused.

Suure riski patoloogiliste tunnustena määratleti positiivne leid löikepiiril või ekstrasodaalne levik pärast kirurgilist resektsiooni.

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni BICR käigus RECIST 1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini, raviskeemi lõpuni (17 tsükli), lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini, haiguse kordumiseni adjuvantfaasis, haiguse progressioonini neil, kes ei olnud läbinud kirurgilist ravi või kellel oli tehtud osaline resektsioon ja alustasid adjuvantravi faasi, või mittevastuvõetava toksilisuseni. Kasvaja staatust hinnati enne kirurgilist operatsiooni neoadjuvantravi faasi 6. nädalal. Pärast adjuvantravi faasi alustamist hinnati kasvaja staatust 12 nädalat pärast kiiritusravi ± tsisplatiini ravi lõppu ning edaspidi iga 3 kuu järel kuni 3. aasta lõpuni; seejärel iga 6 kuu järel kuni 5. aasta lõpuni. A-harus tehti kirurgiline operatsioon 89%-le ja B-harus 88%-le patsientidest. A-harus said 29% patsientidest tsisplatiini pluss kiiritusravi ja 46% said ainult kiiritusravi. B-harus said 40% patsientidest tsisplatiini pluss kiiritusravi ja 39% said ainult kiiritusravi.

Uuringus KEYNOTE-689 osalenud 714 patsiendist 682-l (96%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , määratuna PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM meetodil. Uuringupopulatsiooni kuulunud 682 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 60 aastat (vahemik: 22 kuni 87), 33% vanuses 65 või vanemad; 79% mehed; 78% euroopiidest rassist, 13% asiaadid ja 2,5% mustanahalised; 43%-l oli ECOG PS 1 ja 79% olid endised/praegused suitsetajad. Neljal protsendil patsientidest olid HPV-positiivsed kasvajakasvajad, 26%-l oli III staadiumi haigus ja 74%-l oli IVA staadiumi haigus.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli BICR käigus hinnatud EFS, mida määratleti kui aega randomiseerimisest kuni mis tahes juhu esmakordse esinemiseni järgmistest: lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon, lokaalse või kaugelearenenud haiguse progressioon või taasteke või surm mis tahes põhjusel. Teisest primaarset pahaloomulist kasvajat ei loetud juhtude hulka. Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid BIPR kaudu hinnatud mPR, OS ja BIPR kaudu hinnatud pCR.

Uuring näitas statistiliselt olulist EFS-i paranemist (HR 0,73; 95% CI 0,58; 0,92; p-väärtus 0,00411) patsientidel, kes olid randomiseeritud saama pembrolizumabi kombinatsioonis kiiritusraviga koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma, võrreldes nendega, kes olid randomiseeritud saama kiiritusravi koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma, esimese eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal kogu populatsioonis. Vaheanalüüsis OS-i ametlikult ei testitud. Tabelis 30 on kokku võetud põhilised efektiivsustulemused eelnevalt määratletud patsientide alarühmas, milles patsientide kasvajakasvajad ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , jälgimisaja mediaaniga 27,0 kuud (vahemik: 0,5 kuni 66,5 kuud). EFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 27 ja 28.

Tabel 30. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-689 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel koos kiiritusraviga ja koos tsisplatiiniga või ilma n = 347	Kiiritusravi koos tsisplatiiniga või ilma n = 335
EFS		
Juhuga patsientide arv (%)	128 (37%)	156 (47%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	59,7 (37,9; NR)	29,6 (19,5; 41,9)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,70 (0,55; 0,89)	
p-väärtus [‡]	0,00140	
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	106 (31%)	128 (38%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	NR (NR; NR)	61,8 (49,2; NR)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,72 (0,56; 0,94)	

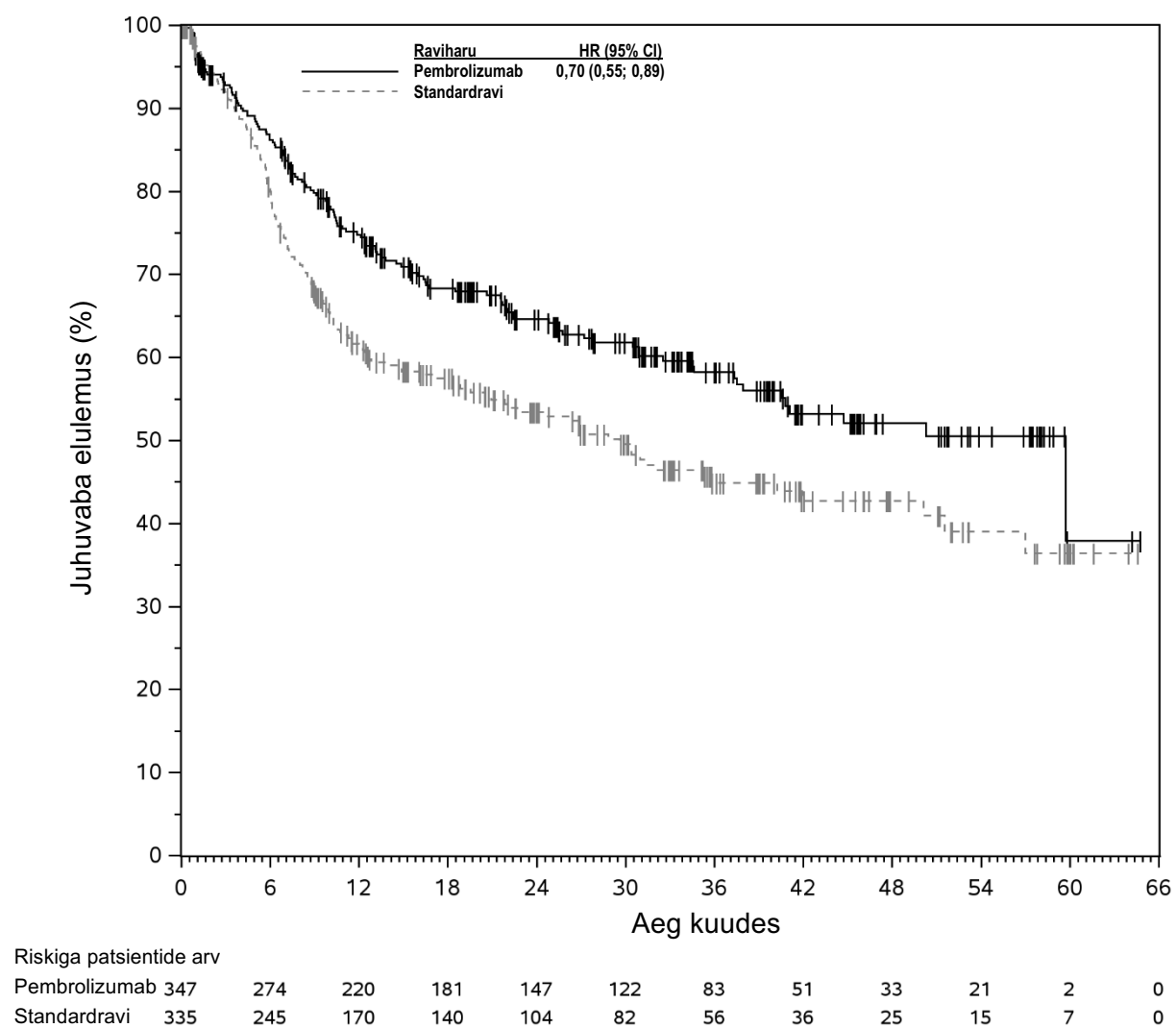
* Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni meetodil tsenseeritud andmete jaoks

[†] Põhineb Coxi regressioonimudelil Efroni kattuvuste käsitlemise meetodil. Kaasmuutujaks on ravi, mis stratifitseeriti primaarse kasvaja asukoha ja kasvaja staadiumi järgi

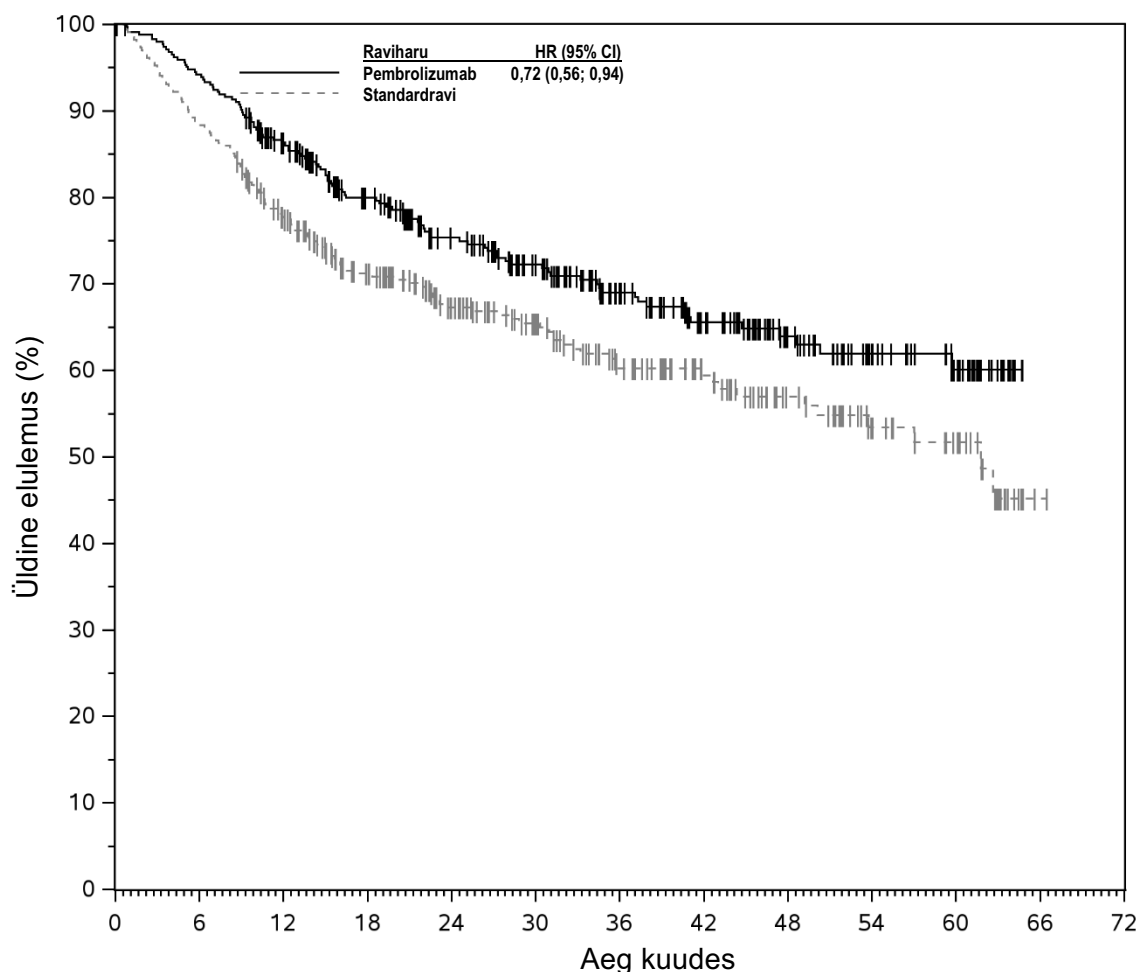
[‡] Ühepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis on stratifitseeritud primaarse kasvaja asukoha ja kasvaja staadiumi järgi: võrreldes ühepoolse p-väärtuse piiriga 0,0124

NR = ei saanud

**Joonis 27. Juhuvaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-689
PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 1)**



Joonis 28. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-689 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 1)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab	347	325	283	237	201	170	132	100	68	45	29	0	0
Standardravi	335	296	247	203	161	135	103	76	55	36	26	1	0

KEYNOTE-048: monoteeraapia ja kombinatsioonravi kontrolliga uuring HNSCC patsientidel, kes ei ole varem saanud korduva või metastaatilise haiguse ravi

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-048, mis oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuring, milles hinnati histoloogiliselt kinnitatud korduva või metastaatilise suuõõne, neelu või kõri HNSCC ravi patsientidel, kes ei olnud varem saanud korduva või metastaatilise haiguse süsteemset ravi ning kelle haigust ei peetud paiksele ravile alluvaks.

Uuringusse mittesobivateks loeti patsiendid, kellel oli nasofarüngeaalne kartsinoom, aktiivne autoimmuunhaigus, kui seetõttu oli patsient saanud viimase 2 aasta jooksul süsteemset ravi, või immunosupressiooni vajav haigusseisund. Randomiseerimine stratifitseeriti kasvaja PD-L1 ekspressiooni (TPS $\geq 50\%$ või $< 50\%$), HPV staatuse (positiivne või negatiivne) ja ECOG sooritusvõime staatuse (0 vs. 1) järgi. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel
- 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel, karboplatiin AUC järgi 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel või tsisplatiin 100 mg/m² iga 3 nädala järel ning 5-FU 1000 mg/m²/ööpäevas pidev manustamine 4 päeva jooksul iga 3 nädala järel (maksimaalselt 6 tsükli plaatinat ja 5-FU-d)
- Tsetuksimab 400 mg/m² löökannus, seejärel 250 mg/m² üks kord nädalas, karboplatiin AUC järgi 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel või tsisplatiin 100 mg/m² iga 3 nädala järel ning 5-FU 1000 mg/m²/ööpäevas pidev manustamine 4 päeva jooksul iga 3 nädala järel (maksimaalselt 6 tsükli plaatinat ja 5-FU-d).

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST 1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine pärast RECIST alusel defineeritud haiguse progressiooni oli lubatud juhul kui patsiendi seisund oli kliiniliselt stabiilne ning uuriva arsti hinnangul võis patsient saada kasu ravi jätkamisest. Kasvaja staatust hinnati 9. nädalal ja edaspidi iga 6 nädala järel esimese aasta jooksul ning pärast seda veel 24 kuu jooksul iga 9 nädala järel.

882-st KEYNOTE-048 uuringu patsiendist 754-l (85%) olid kasvaja, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (põhineb PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ komplektil). Nende 754 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 61 aastat (vahemik: 20...94); 36% 65-aastased või vanemad; 82% meessoost; 74% valgenahalised ja 19% asiaadid; 61% ECOG sooritusvõime skooriga 1; ning 77% olid endised/praegused suitsetajad. Haigustunnused olid järgmised: 21% HPV-positiivsed ning 95%-l oli haiguse IV staadium (IVa staadium 21%, IVb staadium 6% ja IVc staadium 69%).

Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid OS ja PFS (hinnatud BICR käigus RECIST 1.1 alusel). Uuringus tõestati statistiliselt olulist OS paranemist kõigil pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi harusse randomiseeritud patsientidel võrreldes standardraviga (HR 0,72; 95% CI 0,60...0,87) ning patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 , kes randomiseeriti pembrolizumabi monoterapiaga harusse, võrreldes standardraviga. Tabelites 31 ja 32 on kokku võetud põhilised pembrolizumabi efektiivsusnäitajad patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 uuringu KEYNOTE-048 lõpliku analüüsi seisuga, mis viidi läbi mediaanse jälgimisperioodiga 13 kuud pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni puhul ning mediaanse jälgimisperioodiga 11,5 kuud pembrolizumabi monoterapiaga puhul. Lõplikul analüüsil põhinevad OS Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 29 ja 30.

Tabel 31. Pembrolizumabi pluss kemoteraapia efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-048 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + plaatinat sisaldav kemoteraapia + 5-FU n = 242	Standardravi* n = 235
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	177 (73%)	213 (91%)
Mediaan kuudes (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-väärtus [‡]	0,00002	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	212 (88%)	221 (94%)
Mediaan kuudes (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-väärtus [‡]	0,03697	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [§] %(95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Täielik ravivastus	7%	3%
Osaline ravivastus	30%	33%
p-väärtus [¶]	0,4586	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% kestusega ≥ 6 kuud	54%	34%

* Tsetuksimab, plaatina ja 5-FU

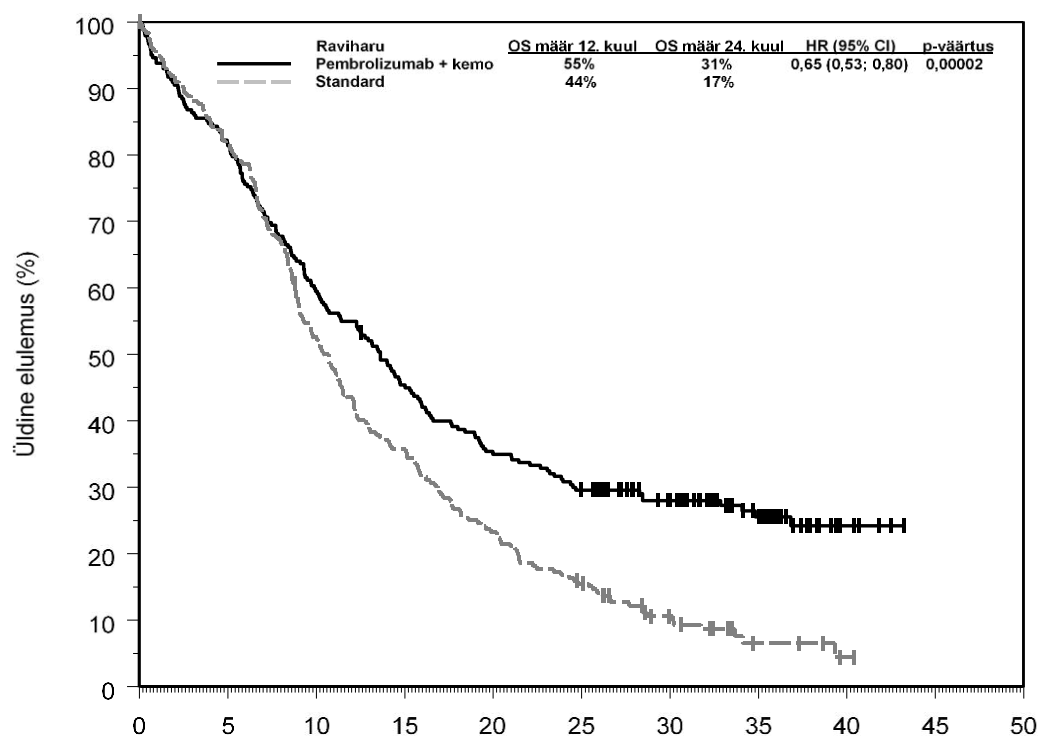
[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[§] Ravivastus: parima objektiivse ravivastusena kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

[¶] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil, stratifitseeritud ECOG (0 vs. 1), HPV staatuse (positiivne vs. negatiivne) ja PD-L1 staatuse (tugevalt positiivne vs. mitte tugevalt positiivne) järgi

Joonis 29. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver pembrolizumabi pluss kemoterapia raviharus uuringus KEYNOTE-048 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 1)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + kemo:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Standard:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Tabel 32. Pembrolizumabi monoterapia efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-048 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab n = 257	Standardravi* n = 255
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	197 (77%)	229 (90%)
Mediaan kuudes (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-väärtus [‡]	0,00133	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	228 (89%)	237 (93%)
Mediaan kuudes (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-väärtus [‡]	0,89580	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [§] % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Täielik ravivastus	5%	3%
Osaline ravivastus	14%	32%
p-väärtus [¶]	1,0000	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% kestusega ≥ 6 kuud	81%	36%

* Tsetuksimab, plaatina ja 5-FU

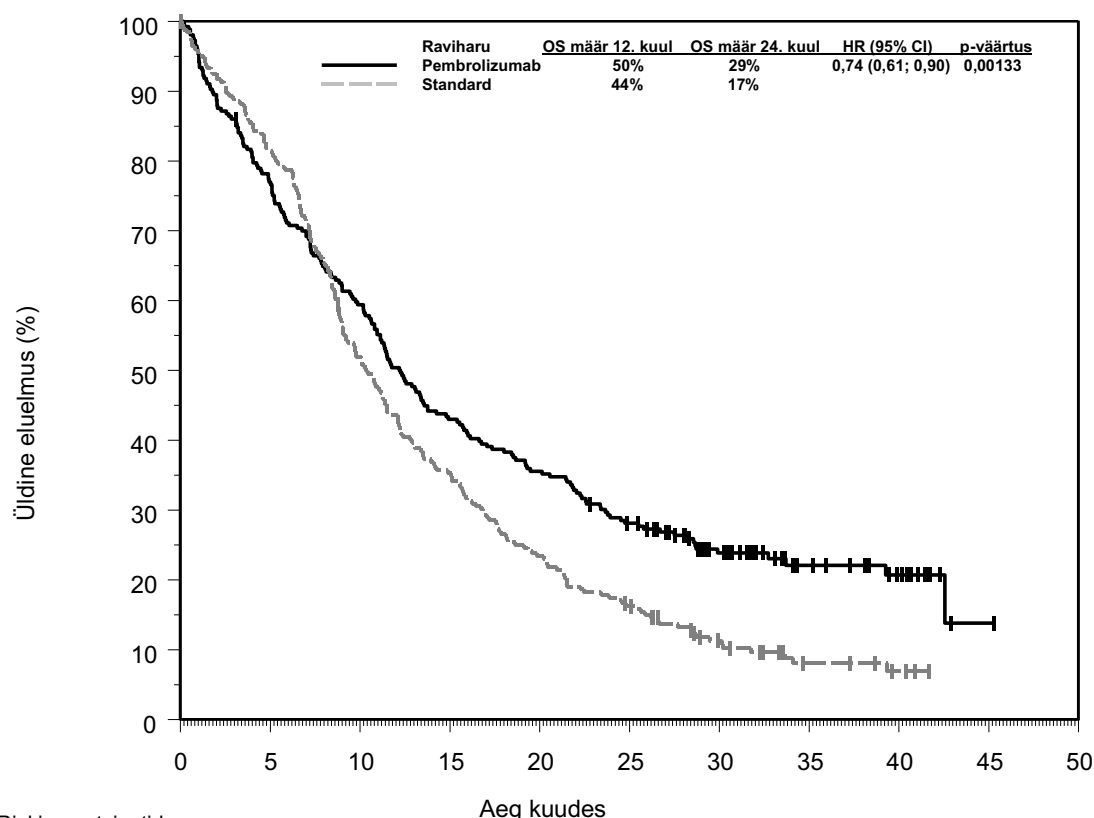
[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[§] Ravivastus: parima objektiivse ravivastusena kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

[¶] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil, stratifitseeritud ECOG (0 vs. 1), HPV staatuse (positiivne vs. negatiivne) ja PD-L1 staatuse (tugevalt positiivne vs. mitte tugevalt positiivne) järgi

Joonis 30. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver pembrolizumabi monoterapia raviharus uuringus KEYNOTE-048 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 1)



Riskiga patsientide arv										
Pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1
Standard:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0

Uuringus KEYNOTE-048 viidi läbi analüüs patsientidel kasvaja ekspressiooniga PD-L1 CPS ≥ 20 [pembrolizumab pluss kemoterapia: n = 126 (49%) vs. standardravi: n = 110 (43%) ja pembrolizumabi monoterapia: n = 133 (52%) vs. standardravi: n = 122 (48%)] (vt tabel 33).

Tabel 33. Pembrolizumabi pluss kemoterapia ja pembrolizumabi monoterapia efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + plaatinat sisaldav kemoterapia + 5-FU n = 126	Standardravi* n = 110	Pembrolizumabi monoterapia n = 133	Standardravi* n = 122
OS				
Juhuga patsientide arv (%)	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mediaan kuudes (95% CI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-väärtus [‡]	0,00044		0,00010	
OS määr 6. kuul (95% CI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
OS määr 12. kuul (95% CI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + plaatinat sisaldav kemoterapia + 5-FU n = 126	Standardravi* n = 110	Pembrolizumabi monoterapia n = 133	Standardravi* n = 122
OS määr 24. kuul (95% CI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Juhuga patsientide arv (%)	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mediaan kuudes (95% CI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-väärtus [‡]	0,02951		0,46791	
PFS määr 6. kuul (95% CI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
PFS määr 12. kuul (95% CI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
PFS määr 24. kuul (95% CI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Objektiivne ravivastuse määr				
ORR [§] % (95% CI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Ravivastuse kestus				
Ravivastusega patsientide arv	54	42	31	44
Mediaan kuudes (vahemik)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Tsetuksimab, plaatina ja 5-FU

† Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

‡ Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

§ Ravivastus: prima objektiivse ravivastusena kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

Uuringus KEYNOTE-048 viidi läbi analüüs patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 kuni < 20 [pembrolizumab pluss kemoterapia: n = 116 (45%) vs. standardravi: n = 125 (49%) ja pembrolizumabi monoterapia: n = 124 (48%) vs. standardravi: n = 133 (52%)] (vt tabel 34).

Tabel 34. Pembrolizumabi pluss kemoterapia ja pembrolizumabi monoterapia efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 kuni < 20)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + plaatinat sisaldav kemoterapia + 5-FU n = 116	Standardravi* n = 125	Pembrolizumabi monoterapia n = 124	Standardravi* n = 133
OS				
Juhuga patsientide arv (%)	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mediaan kuudes (95% CI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS määr 6. kuul (95% CI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
OS määr 12. kuul (95% CI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)

ITT populatsioonis oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks OS. Algse analüüsi tulemusel oli OS HR 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) ühepoolse p-väärtusega 0,0316. OS mediaan oli pembrolizumabi rühmas 8,4 kuud, võrreldes 7,1 kuuga standardravi korral. Tabelis 35 on kokku võetud põhilised efektiivsusnäitajad TPS $\geq$ 50% populatsioonis. OS Kaplani-Meieri kõver TPS $\geq$ 50% populatsioonis on esitatud joonisel 31.

Tabel 35. Uuringu KEYNOTE-040 efektiivsustulemused 200 mg pembrolizumabiga iga 3 nädala järel HNSCC patsientidel TPS $\geq$ 50% rühmast, kes olid eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi.

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 64	Standardravi* n = 65
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	41 (64%)	56 (86%)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-väärtus [‡]	0,001	
Mediaan kuudes (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Juhuga patsientide arv (%)	52 (81%)	58 (89%)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-väärtus [‡]	0,003	
Mediaan kuudes (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Määr (%) 6. kuul (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objektiivne ravivastuse määr[§]		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-väärtus [†]	0,0009	
Täielik ravivastus	5%	2%
Osaline ravivastus	22%	8%
Stabiilne haigus	23%	23%
Ravivastuse kestus^{§,¶}		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saanud (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Patsientide arv (% ^p) kestusega $\geq$ 6 kuud	9 (66%)	2 (50%)

* Metotreksaat, dotsetakseel või tsetuksimab

[†] Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes standardraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[‡] Ühepoolne p-väärtus logaritmilise astaktesti alusel

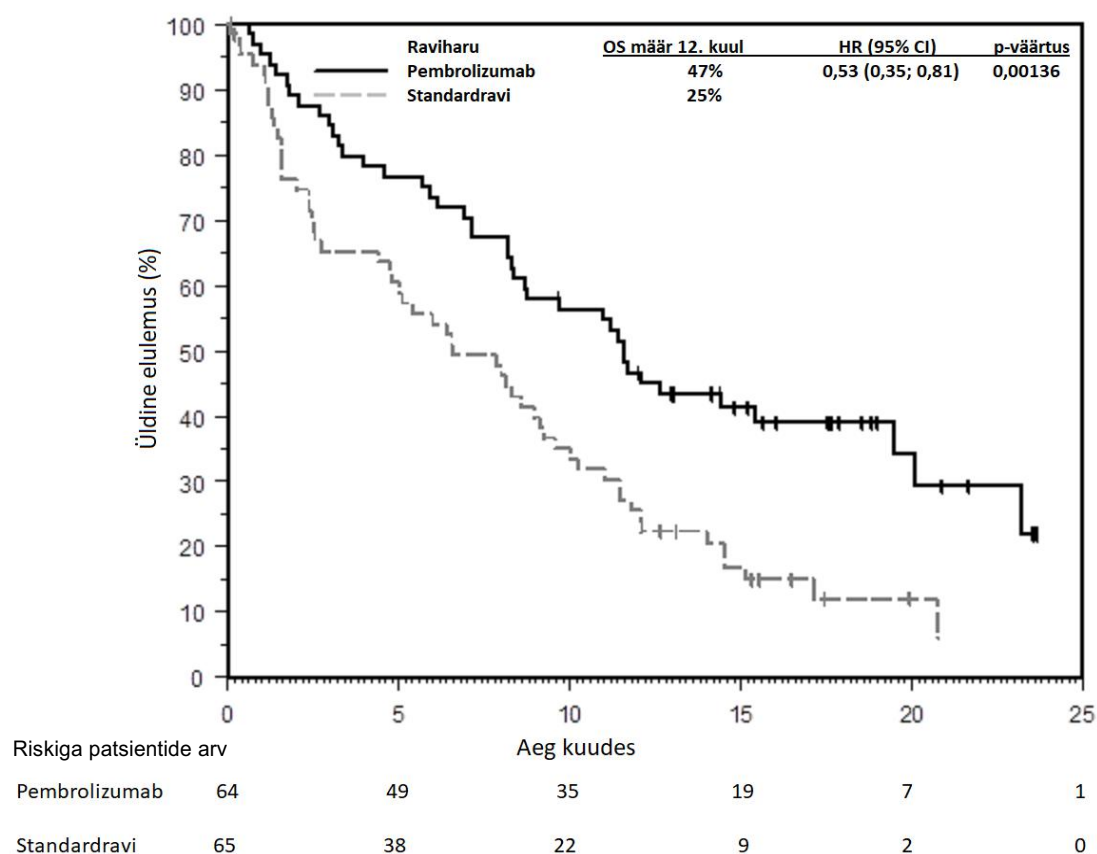
[§] Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus

[¶] Miettineni ja Nurminen meetodi alusel

[#] Parima objektiivse ravivastusena kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega patsientide alusel

^p Kaplani-Meieri hinnangu alusel

Joonis 31. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-040 patsientidel PD-L1 ekspressiooniga (TPS $\geq$ 50%)



Neerurakk-kartsinoom

KEYNOTE-426: aksitiniibiga kombinatsioonravi kontrollitud uuring varem mitteravitud RCC-ga patsientidel

Pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-426, mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud aktiivse kontrolliga uuring heledarakulise komponendiga kaugelearenenud RCC-ga patsientidel, sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest ja rahvusvahelise metastaatilise RCC andmebaasi konsortsiumi (*International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) riskirühma kategooriatest. Uuringust jäeti välja autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajavate haigusseisunditega patsiendid. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt riskikategooriatele (soodne, keskmine või halb) ja geograafilisele piirkonnale (Põhja-Ameerika, Lääne-Euroopa ja „ülejäanud maailm“). Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel kombinatsioonis 5 mg aksitiniibiga suukaudselt kaks korda ööpäevas. Patsientidel, kes talusid aksitiniibi annust 5 mg kaks korda ööpäevas 2 järjestikuse ravitsükli jooksul (st 6 nädalat) ja kellel puudusid > 2 . raskusastme raviga seotud aksitiniibi kõrvaltoimed ning vererõhk oli hästi kontrollitud $\leq 150/90$ mmHg, oli lubatud suurendada aksitiniibi annust 7 mg-ni kaks korda ööpäevas. Samade kriteeriumide alusel oli lubatud aksitiniibi annuse suurendamine 10 mg-ni kaks korda ööpäevas. Toksilisuse kontrollimiseks oli lubatud ravi aksitiniibiga katkestada või vähendada 3 mg-ni kaks korda ööpäevas ja edasi 2 mg-ni kaks korda ööpäevas.
- 50 mg sunitiniibi suukaudselt üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel 2 ravivaba nädalat.

Ravi pembrolizumabi ja aksitiniibiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus või uuriva arsti poolt, mittevastuvõetava toksilisuseni või kuni pembrolizumabiga ravi maksimaalse kestuseni 24 kuud. Pembrolizumabi ja aksitiniibi manustamine oli lubatud pärast RECIST alusel määratletud haiguse progressiooni tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine andis uuriva arsti hinnangul kliinilist kasu. Kasvaja staatust hinnati uuringueelselt, pärast randomiseerimist 12. nädalal, siis iga 6 nädala järel kuni 54. nädalani ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Kokku randomiseeriti 861 patsienti. Uuringupopulatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 26 kuni 90); 38% vanuses 65 või rohkem aastat; 73% meessoost; 79% valgenahalised ja 16% asiaadid; 80%-l oli Karnofsky sooritusvõime skoor (*Karnofsky Performance Score*, KPS) 90...100% ja 20%-l oli KPS 70...80; patsiendid jagunesid IMDC riski kategooriatesse järgnevalt: 31% soodne, 56% keskmine ja 13% halb.

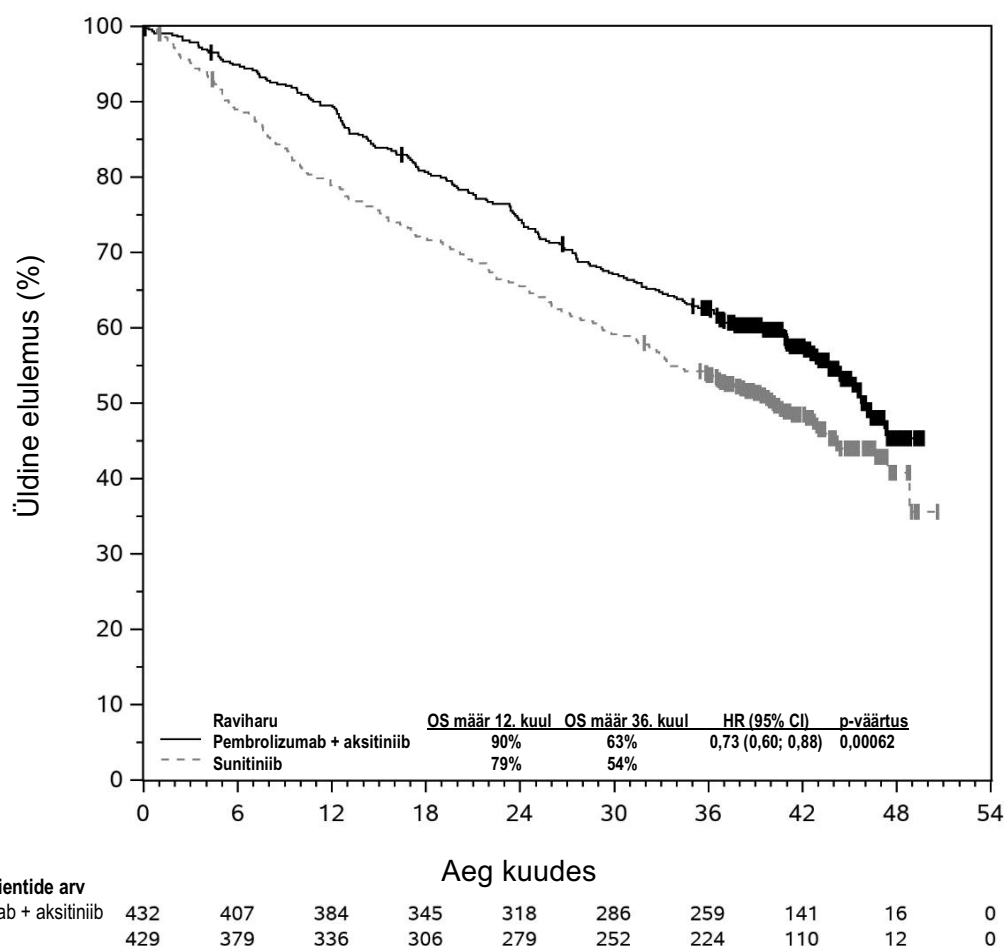
Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) (hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel). Sekundaarsed efektiivsuse tulemusmõõdikud olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus, hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Uuringus näidati OS-i (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; p-väärtus = 0,00005) ja PFS-i (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; p-väärtus = 0,00012) statistiliselt olulist paranemist pembrolizumabi harusse randomiseeritud patsientidel võrreldes sunitiniibiga uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsis. Tabelis 36 on kokku võetud põhilised efektiivsuse mõõdikud ning joonistel 32 ja 33 on näidatud OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad lõpliku analüüsi alusel jälgimisaja mediaaniga 37,7 kuud.

Tabel 36. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-426

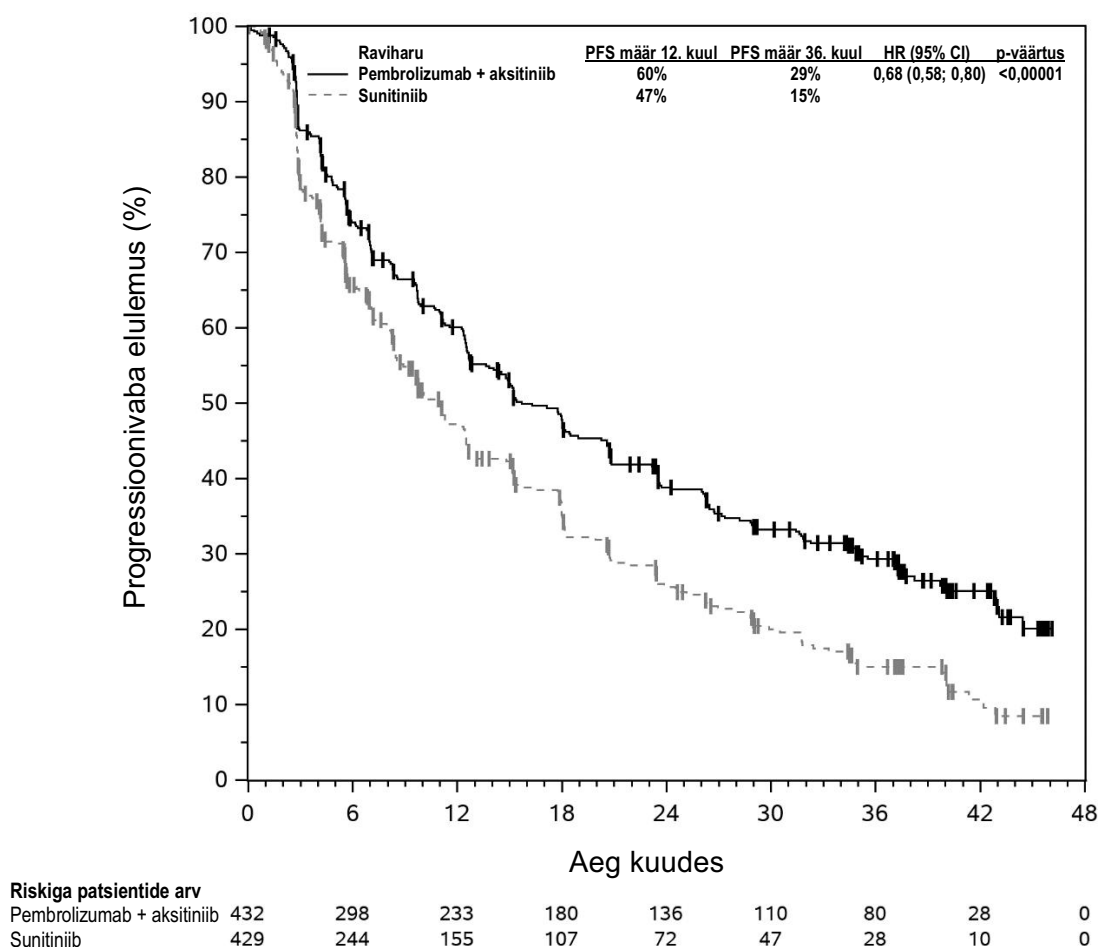
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab Aksitiniib n = 432	Sunitiniib n = 429
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	193 (45%)	225 (52%)
Mediaan kuudes (95% CI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-väärtus [†]	0,00062	
PFS [‡]		
Juhuga patsientide arv (%)	286 (66%)	301 (70%)
Mediaan kuudes (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-väärtus [†]	< 0,00001	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [§] % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Täielik ravivastus	10%	3%
Osaline ravivastus	50%	36%
p-väärtus [¶]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 30 kuud	87 (45%)	29 (32%)

- * Stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riskimudeli põhjal
- † Nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil
- ‡ Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus
- § Parima objektiivse ravivastuse kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega patsientide alusel
- ¶ Nominaalne p-väärtus põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil, mis on stratifitseeritud IMDC riskirühma ja geograafilise piirkonna alusel. ORR-i eelnevalt määratletud vaheanalüüsis (jälgimisaja mediaaniga 12,8 kuud) saavutati ORR-i statistiliselt oluline paremus pembrolizumabi pluss aksitiniibi puhul võrreldes sunitiniibiga, p-väärtus < 0,0001
- # Kaplani-Meieri hinnangu alusel
- NA = andmed puuduvad

Joonis 32. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-426 (ravikavatsusega populatsioon)



Joonis 33. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-426 (ravikavatsusega populatsioon)



Uuringus KEYNOTE-426 viidi läbi alarühma analüüs patsientidel, kellel oli PD-L1 CPS ≥ 1 [kombinatsioon pembrolizumab/aksitiniib: n = 243 (56%) vs. sunitiniib: n = 254 (59%)] ja CPS < 1 [kombinatsioon pembrolizumab/aksitiniib: n = 167 (39%) vs. sunitiniib: n = 158 (37%)]. OS ja PFS kasu täheldati sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest.

Uuringus KEYNOTE-426 ei olnud vahendeid, et hinnata efektiivsust individuaalsetes alarühmades.

Tabelis 37 on kokku võetud efektiivsuse mõõdikud IMDC riskikategooriate järgi lõpliku OS-i analüüsi alusel jälgimisaja mediaaniga 37,7 kuud.

Tabel 37. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-426 IMDC riskikategooriate järgi

Tulemusnäitaja*	Pembrolizumab+aksitiniib n = 432	Sunitiniib n = 429	Pembrolizumab+aksitiniib vs. sunitiniib
OS	12 kuu OS määr, % (95% CI)		OS HR (95% CI)
Soodus	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Keskmine	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Halb	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
PFS	Mediaan (95% CI), kuud		PFS HR (95% CI)
Soodus	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Keskmine	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Halb	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Kinnitatud ORR	% (95% CI)		ORR erinevus, % (95% CI)
Soodus	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Keskmine	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Halb	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) soodsa, keskmise ja halva riski kategooriates pembrolizumab/aksitiniibi vs. sunitiniibi puhul olid vastavalt 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%)

KEYNOTE-581 (CLEAR): lenvatiniibiga kombinatsioonravi kontrollliga uuring eelnevalt ravimata RCC-ga patsientidel

Pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsiooni efektiivsust hinnati esmavaliku ravina uuringus KEYNOTE-581 (CLEAR), mis oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud uuring 1069-l kaugelearenenud RCC-ga patsiendil, kellel esines heledarakuline komponent, kaasa arvatud teised histoloogilised omadused, nagu sarkomatoosus ja papillaarsus. Patsiendid kaasati sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest. Uuringust jäeti välja aktiivse autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajava haigusseisundiga patsiendid. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt geograafilisele piirkonnale (Põhja-Ameerika või Lääne-Euroopa või „ülejäänud maailm“) ning Memorial Sloan Kettering Cancer Center’i (MSKCC) prognostilistele rühmadele (soodne või keskmine või halb).

Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1:1 ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni 24 kuud kombinatsioonis 20 mg lenvatiniibiga suukaudselt üks kord ööpäevas.
- 18 mg lenvatiniibi suukaudselt üks kord ööpäevas kombinatsioonis 5 mg everoliimusega suukaudselt üks kord ööpäevas.
- 50 mg sunitiniibi suukaudselt üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, seejärel vahepaus ravis 2 nädalat.

Ravi jätkati kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mis oli kinnitatud BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Pembrolizumabi ja lenvatiniibi manustamine oli lubatud pärast RECIST-i alusel määratletud haiguse progressiooni tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine andis uuriva arsti hinnangul kliinilist kasu. Pembrolizumabi manustamist jätkati maksimaalselt 24 kuud, kuid ravi lenvatiniibiga oli lubatud jätkata ka pärast 24 kuud. Kasvajastaatust hinnati ravieelselt ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Uuringupopulatsiooni (355 patsienti pembrolizumabi ja lenvatiniibi harus ning 357 sunitiniibi harus) ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 29 kuni 88 aastat); 41% vanuses 65 või rohkem aastat; 74% meessoost; 75% valgenahalised; 21% asiaadid; 1% mustanahalised ja 2% teistest rassidest; 17%-l oli ravieelne KPS 70...80% ja 83%-l 90...100; patsiendid jagunesid IMDC riski kategooriatesse järgnevalt: 33% soodne, 56% keskmine ja 10% halb; MSKCC

prognostiliste rühmade järgi 27% soodne, 64% keskmine ja 9% halb. Metastaatiline haigus esines 99%-l patsientidest ning lokaalselt kaugelearenenud haigus 1%-l patsientidest. Sagedamad metastaaside paikmed olid patsientidel kopsus (69%), lümfisõlmes (46%) ja luudes (26%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli PFS hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Põhilised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja ORR. Uuringus näidati statistiliselt olulist PFS (HR 0,39; 95% CI 0,32; 0,49; p-väärtus < 0,0001), OS (HR 0,66; 95% CI 0,49; 0,88; p-väärtus 0,0049) ja ORR (71%; [95% CI 66; 76] vs. 36%; [95% CI 31; 41]; p-väärtus < 0,0001) paranemist pembrolizumabi ja lenvatinibi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes sunitiniibi rühmaga eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal, elulemuse jälgimisaja mediaaniga 26,5 kuud ja pembrolizumabi pluss lenvatinibi ravi kestuse mediaaniga 17,0 kuud. Esmast OS analüüsi ei kohandatud järgnevate ravide järgi.

Tabelis 38 ning joonistel 34 ja 35 on kokku võetud uuringu KEYNOTE-581 (CLEAR) efektiivsustulemused protokolliga määratletud lõppanalüüsi ajal jälgimisaja mediaaniga 49,4 kuud. PFS tulemused olid ühtlased kõigis eelnevalt määratletud alarühmades, MSKCC prognostilistes rühmades ja PD-L1 kasvaja ekspressiooni staatuse rühmades. Efektiivsustulemused MSKCC prognostiliste rühmade järgi on kokku võetud tabelis 39.

Tabel 38. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-581 (CLEAR)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel ja lenvatiniiib n = 355	Sunitiniib n = 357
PFS*		
Juhuga patsientide arv (%)	207 (58%)	214 (60%)
Mediaan kuudes (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	149 (42%)	159 (45%)
Mediaan kuudes (95% CI)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-väärtus [‡]	0,0424	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [§] % (95% CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Täielik ravivastus	18%	5%
Osaline ravivastus	53%	32%
p-väärtus [¶]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus [#]		
Mediaan kuudes (vahemik)	26,7 (1.64+; 55.92+)	14,7 (1.64+; 54.08+)

* PFS esmane analüüs sisaldas uue vähivastase ravi suhtes tsenseerimist. PFS tulemused uue vähivastase ravi suhtes tsenseerimisel ja ilma selleta olid ühtlased

† Stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riskimudeli põhjal

‡ Nominaalne p-väärtus, kahepoolse stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

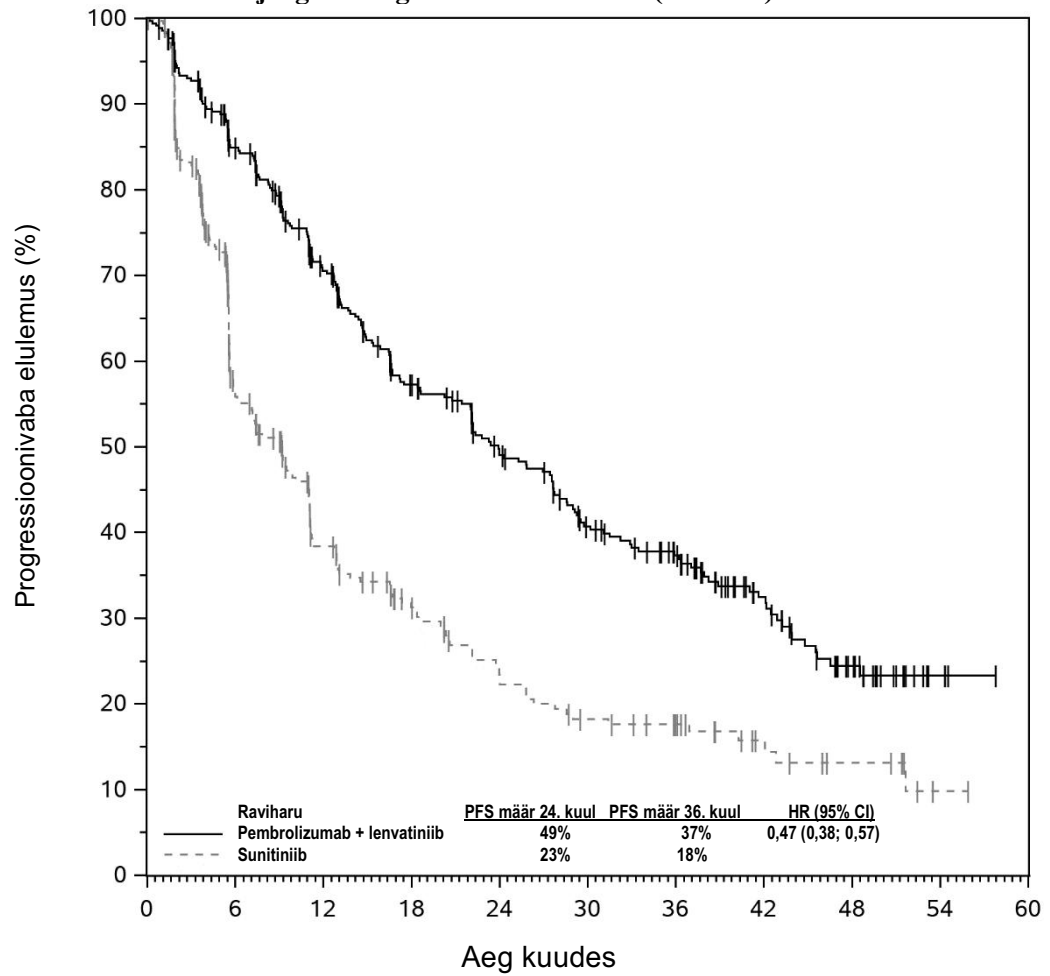
§ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus, mis oli kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

¶ Nominaalne kahepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli (CMH) testil. ORR varem määratletud lõppanalüüsil (jälgimisaja mediaaniga 17,3 kuud) saavutati ORR statistiliselt oluline paremus pembrolizumab pluss lenvatinibi kasutamisel võrreldes sunitiniibiga (šansside suhe: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], p-väärtus < 0,0001)

Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul
NR = ei saanud

Lõplikku OS analüüsi ei kohandatud järgnevate ravide järgi; 195/357 (54,6%) patsienti sunitiniibi rühmas ja 56/355 (15,8%) patsienti pembrolizumabi pluss lenvatinibi rühmas said järgnevalt PD-1/PDL-1 vastast ravi.

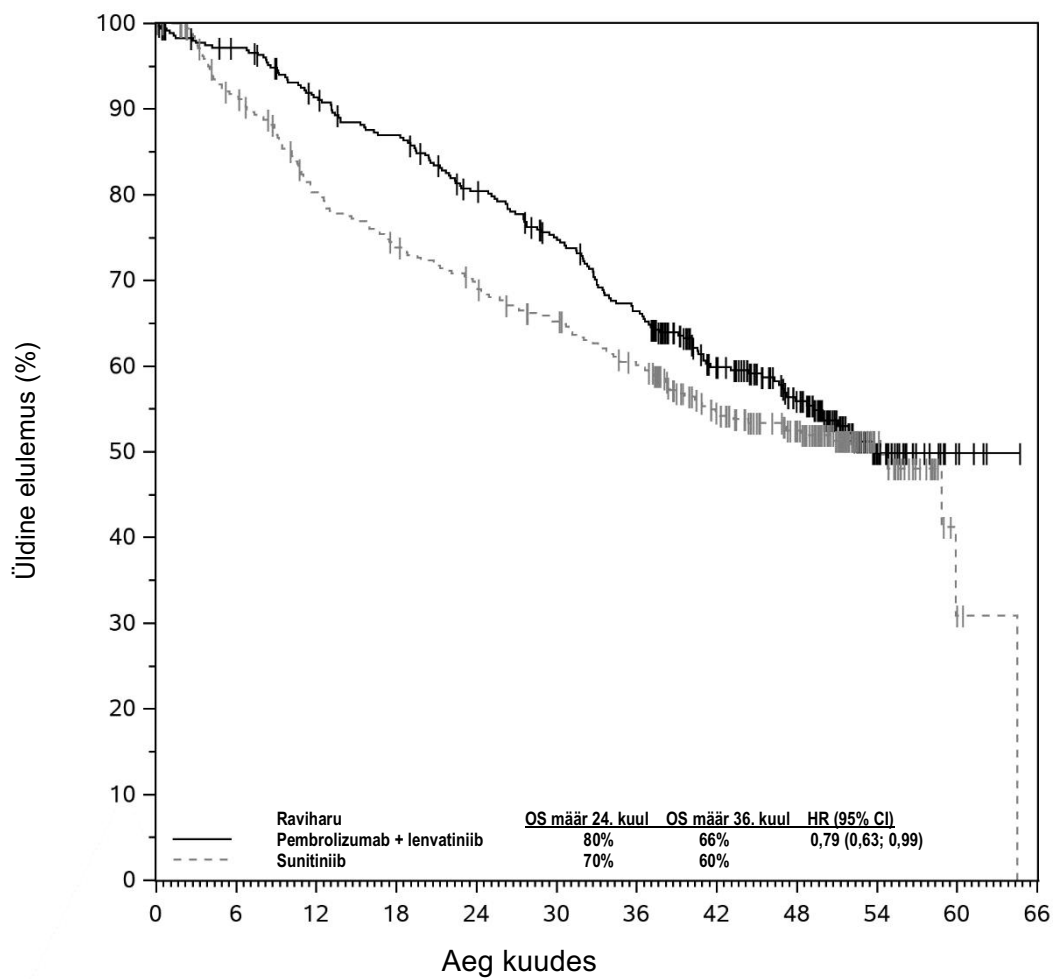
Joonis 34. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-581 (CLEAR)



Riskiga patsientide arv

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

**Joonis 35. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver
raviharude järgi uuringus KEYNOTE-581 (CLEAR)**



Riskiga patsientide arv

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

Uuring KEYNOTE-581 (CLEAR) ei võimaldanud hinnata efektiivsust üksikutes alarühmades.

Alarühmade analüüsid viidi läbi MSKCC prognostiliste rühmade järgi.

Tabelis 39 on kokku võetud efektiivsusnäitajad vastavalt MSKCC prognostilistele rühmadele lõpliku OS analüüsi põhjal jälgimisperioodi mediaaniga 49,4 kuud.

Tabel 39. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-581 (CLEAR) MSKCC prognostilise rühma järgi

	Pembrolizumab + lenvatiniiib (n = 355)		Sunitiniib (n = 357)		Pembrolizumab + lenvatiniiib vs. sunitiniib
	Patsientide arv	Juhtude arv	Patsientide arv	Juhtude arv	
Progressioonivaba elulemus (PFS) BICR käigus*					PFS HR (95% CI)
Soodne	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Keskmine	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Halb	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Üldine elulemus (OS)*					OS HR (95% CI)
Soodne	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Keskmine	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Halb	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

*Jälgimisperioodi mediaan: 49,4 kuud (andmed seisuga 31. juuli 2022)

KEYNOTE-B61: Avatud üheharuline II faasi uuring

Saadud on täiendavad andmed avatud ühe haruga II faasi uuringust KEYNOTE-B61, kus pembrolizumabi (400 mg iga 6 nädala järel) kasutati kombinatsioonis lenvatiniiibiga (20 mg üks kord ööpäevas) esimese rea ravina kaugelearenenud või metastaatilise RCC-ga patsientidel, kelle kasvaja histoloogia oli mitte-heledarakuline (n = 158). Histoloogia järgi jagunesid kasvajakasvaja järgmiselt: 59% papillaarne, 18% kromofobne, 4% translokatsiooniline, 1% medullaarne, 13% klassifitseerimata ja 6% muu. ORR oli 50,6% (95% CI: 42,6; 58,7) ja ravivastuse kestuse mediaan oli 19,5 kuud (95% CI: 15,3; NR).

KEYNOTE-564: resetseeritud RCC-ga patsientide adjuvantravi platseebokontrolliga uuring

Pembrolizumabi efektiivsust RCC adjuvantravis hinnati uuringus KEYNOTE-564. See oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 994 patsiendil, kellel oli suurenenud (määratletud kui mõõdukalt suur või suur) retsidiivi risk või M1 ilma haigustunnusteta (*no evidence of disease*, NED). Mõõdukalt suure riski kategooria hõlmas: pT2 4. raskusastmega või sarkomatoosidus; pT3, iga raskusaste, ilma lümfisõlmede haaratuseta (N0) või kaugmetastaasideta (M0). Suure riski kategooria hõlmas: pT4, iga raskusaste N0 ja M0; iga pT, iga raskusaste koos lümfisõlmede haaratusega ja M0. M1 NED kategooria hõlmas metastaatilise haigusega patsiente, kellele oli tehtud primaarsete ja metastaatiliste kollete täielik reseksioon. Patsiendid pidid olema läbinud osalise nefroprotektiivse või radikaalse täieliku nefrektoomia (ja soliid-, isoleeritud, pehmekoe metastaatiliste kollete täieliku reseksiooni M1 NED patsientidel) negatiivsete kirurgiliste piiridega ≥ 4 nädalat enne sõelumise aega. Uuringust jäeti välja aktiivse autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajava haigusega patsiendid. Selgerakulise komponendiga RCC patsiendid randomiseeriti (1:1) saama 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel (n = 496) või platseebot (n = 498) kuni 1 aasta jooksul kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Randomiseerimine stratifitseeriti metastaatilise staatuse järgi (M0, M1 NED) ning M0 rühm stratifitseeriti edasi ECOG sooritusvõime skoori (0, 1) ja geograafilise piirkonna (USA, mitte-USA) järgi. Alates randomiseerimisest tehti patsientidele radioloogilisi uuringuid esimese 2 aasta jooksul iga 12 nädala järel ning seejärel 3. kuni 5. aastal iga 16 nädala järel ja edaspidi iga 24 nädala järel aasta jooksul.

994 patsiendi uuringueelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 60 aastat (vahemik: 25...84), 33% 65-aastased või vanemad; 71% mehed; ning 85% ECOG sooritusvõime skooriga 0 ja 15% ECOG sooritusvõime skooriga 1. Üheksakümne neljal protsendil oli N0; 83%-l puudus sarkomatoosidus; 86%-l oli pT2 4. raskusastmega või sarkomatoosidus või pT3; 8%-l oli pT4 või lümfisõlmede haaratus; ning 6%-l oli M1 NED. Uuringueelsed omadused ja demograafilised tunnused olid pembrolizumabi ja platseebo harudes üldiselt võrreldavad.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud haigusevaba elulemus (*disease-free survival*, DFS). Põhiline teisese tulemusnäitaja mõõdik oli OS. Uuringus näidati statistiliselt olulist DFS ja OS paranemist pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga. Eelnevalt määratletud vaheanalüüsis jälgimisaja mediaaniga 23,9 kuud oli DFS HR 0,68 (95% CI 0,53; 0,87; p-väärtus = 0,0010). Efektiivsuse andmed jälgimisperioodi mediaaniga 55,8 kuud on kokku võetud tabelis 40 ning joonistel 36 ja 37.

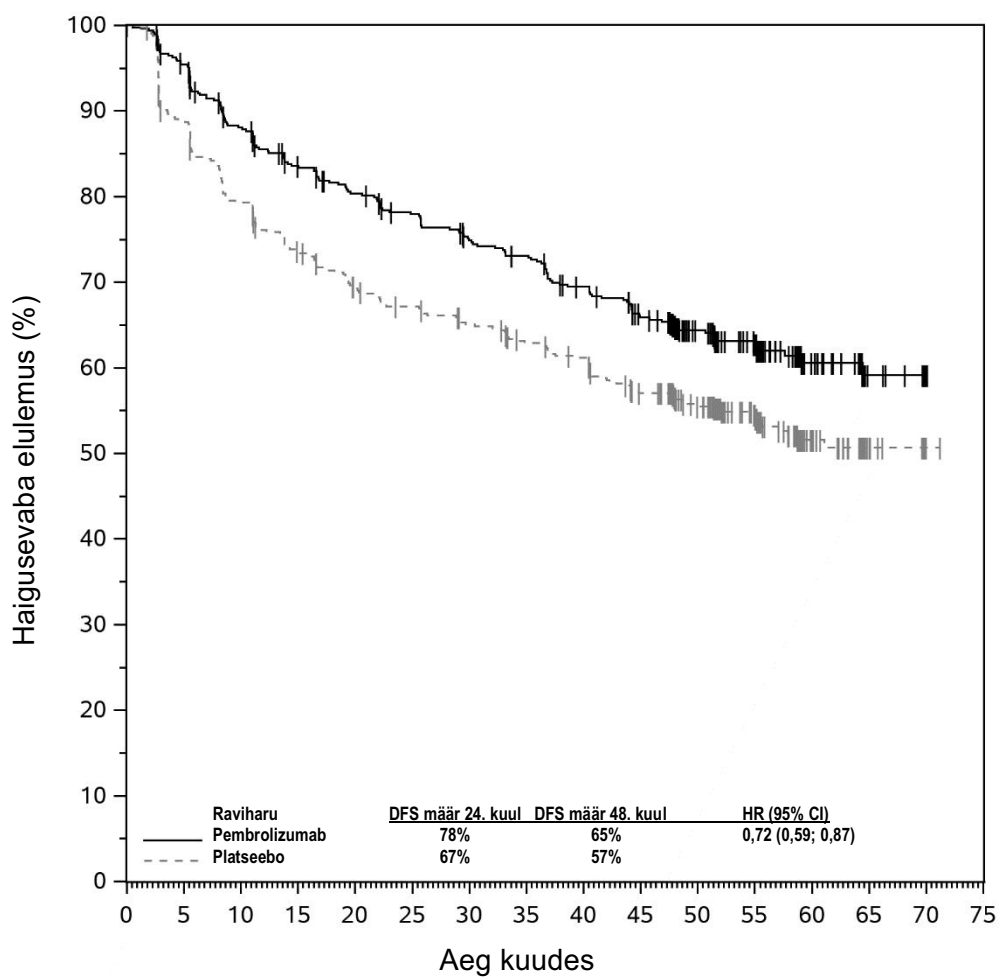
Tabel 40. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-564

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 496	Platseebo n = 498
DFS		
Juhuga patsientide arv (%)	174 (35%)	224 (45%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (54,9; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	55 (11%)	86 (17%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-väärtus [†]	0,0024	

* Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalsel riskimudelil

† Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil
NR = ei saanud

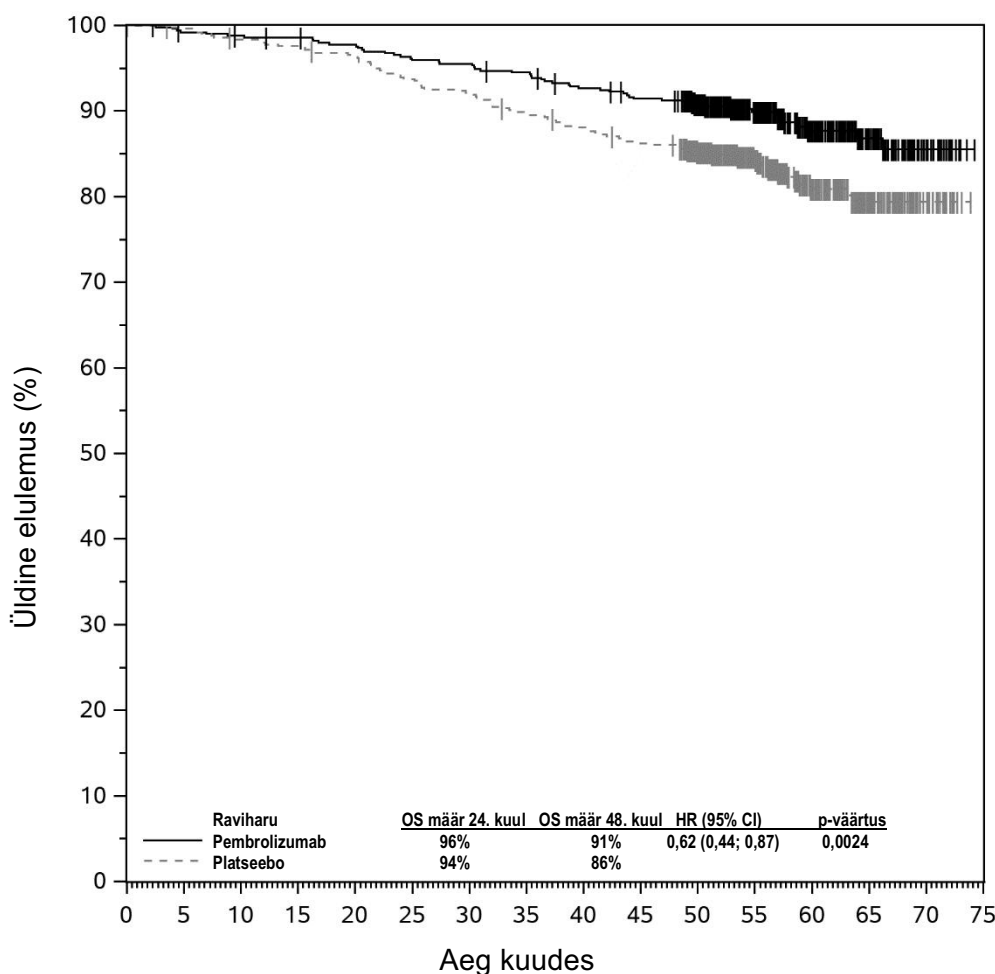
Joonis 36. Haigusevaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-564 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 37. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-564 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

MSI-H või dMMR vähid

Kolorektaalvähk

KEYNOTE-177: kontrolliga uuring MSI-H või dMMR CRC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud metastaatilise haiguse ravi

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuringus KEYNOTE-177 patsientidel, kellel oli eelnevalt ravimata metastaatiline MSI-H või dMMR CRC. MSI või MMR (paardumisvigade reparatsioon, *mismatch repair*) kasvaja staatus määrati lokaalselt, kasutades vastavalt kas polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) või IHC-d.

Autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajava meditsiiniline seisundiga patsiendid loeti uuringusse sobimatuks.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel või uurija otsuse alusel ühte järgmistest kemoteraapia raviskeemidest, mida manustati intravenoosselt iga 2 nädala järel:

- mFOLFOX6 (oksaliplatiin, leukovoriin ja FU) või mFOLFOX6 kombinatsioonis kas bevatsizumabi või tsetuksimabiga: oksaliplatiin 85 mg/m², leukovoriin 400 mg/m² (või levoleukovoriin 200 mg/m²) ja FU 400 mg/m² boolus 1. päeval, edasi FU 2400 mg/m² 46...48 tunni jooksul. Bevatsizumab 5 mg/kg kehakaalu kohta 1. päeval või tsetuksimab 400 mg/m² esimese infusiooni ajal ja edaspidi 250 mg/m² igal nädalal.

- FOLFIRI (irinotekaan, leukovoriin ja FU) või FOLFIRI kombinatsioonis kas bevatsizumabi või tsetuksimabiga: irinotekaan 180 mg/m², leukovoriin 400 mg/m² (või levoleukovoriin 200 mg/m²) ja FU 400 mg/m² boolus 1. päeval, edasi FU 2400 mg/m² 46...48 tunni jooksul. Bevatsizumab 5 mg/kg kehakaalu kohta 1. päeval või tsetuksimab 400 mg/m² esimese infusiooni ajal ja edaspidi 250 mg/m² igal nädalal.

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini uurija hinnangul või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Pembrolizumabiga ravitud patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, võisid saada ravi kuni 24 kuud. Kasvaja staatust hinnati iga 9 nädala järel. Kemoterapia rühma randomiseeritud patsientidele pakuti pembrolizumabi haiguse progressiooni ajal.

Kokku kaasati uuringusse 307 patsienti, kes randomiseeriti saama pembrolizumabi (n = 153) või kemoterapiat (n = 154). Nende patsientide omadused uuringu alustamisel olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (vahemik: 24 kuni 93), 47% vanuses 65 aastat või vanemad; 50% mehed; 75% europiidest rassist ja 16% asiaadid; ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1 vastavalt 52% ja 48% patsientidest. Mutatsiooni staatus: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. 143-st kemoterapiat saanud patsiendist said 56% mFOLFOX6 ravi koos bevatsizumabi või tsetuksimabiga või ilma ning 44% said FOLFIRI ravi koos bevatsizumabi või tsetuksimabiga või ilma.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna BICR käigus RECIST v1.1 alusel ja üldine elulemus (OS). Teised tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus. Uuringus näidati statistiliselt olulist PFS paranemist (HR 0,60; 95% CI 0,45; 0,80; p-väärtus 0,0002) pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes kemoterapiaga PFS eelnevalt määratletud lõplikus analüüsis. Pembrolizumabi ja kemoterapia vahel puudusid statistiliselt olulised erinevused lõplikus OS analüüsis, milles 60% kemoterapia harusse randomiseeritud patsientidest oli viidud üle edasisele ravile PD-1/PD-L1 vastaste ravidega, sh pembrolizumabiga. Tabelis 41 on kokku võetud peamised efektiivsuse tulemusnäitajad ning joonistel 38 ja 39 on näidatud ajakohastatud PFS ja lõplikul analüüsil põhineva OS Kaplani-Meieri kõverad jälgimisperioodi mediaaniga 38,1 kuud (vahemik: 0,2...58,7 kuud).

Tabel 41. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-177

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 153	Kemoterapia n = 154
PFS*		
Juhuga patsientide arv (%)	86 (56%)	117 (76%)
Mediaan kuudes (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-väärtus [‡]	0,0001	
OS§		
Juhuga patsientide arv (%)	62 (41%)	78 (51%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-väärtus [§]	0,0359	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Täielik ravivastus	13%	4%
Osaline ravivastus	32%	29%
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% kestusega ≥ 24 kuud [¶]	84%	34%

* Koos täiendava 12-kuulise järeljälgimisega pärast PFS eelnevalt määratletud lõplikku analüüsi

[†] Coxi regressioonimudeli põhjal

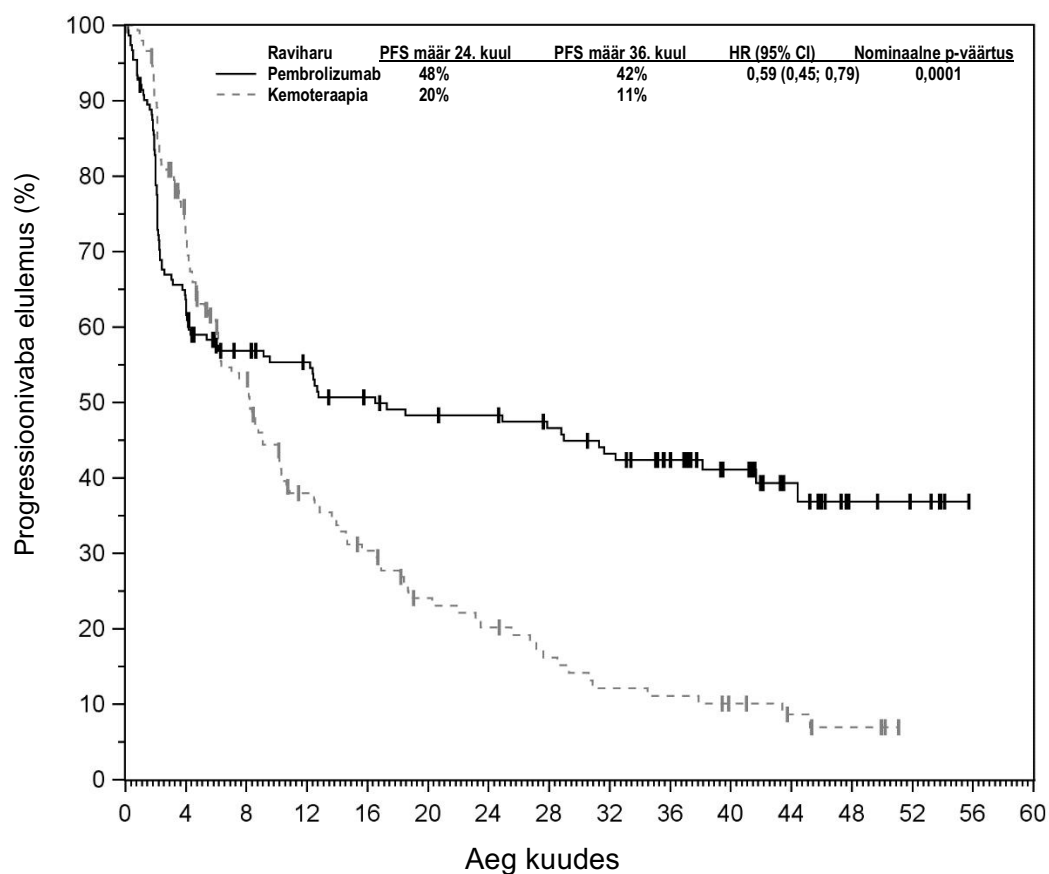
[‡] Nominaalne p-väärtus

[§] Ei ole statistiliselt oluline pärast mitmesuse suhtes kohandamist

[¶] Kaplani-Meieri hinnangu alusel

NR = ei saanud

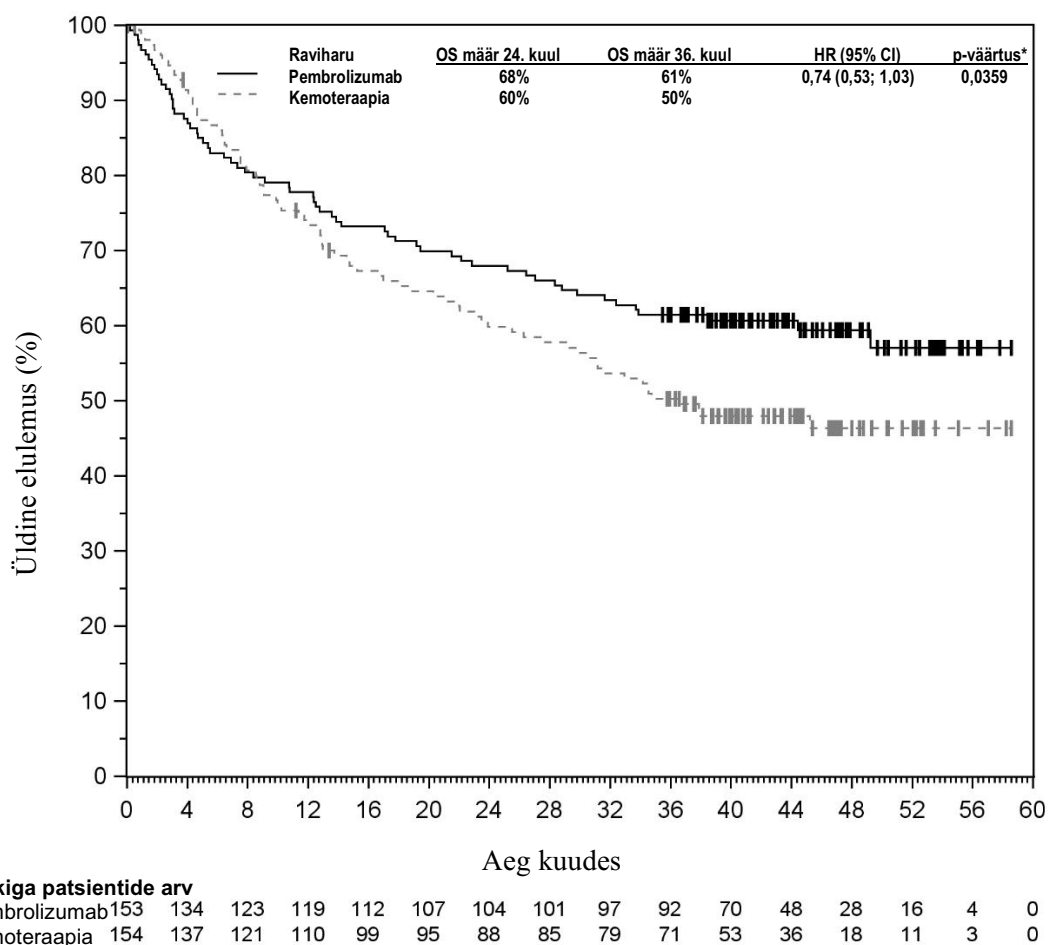
Joonis 38. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-177 (ravikavatsusega populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 39. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-177 (ravikavatsusega populatsioon)



* Ei ole statistiliselt oluline pärast mitmesuse suhtes kohandamist

KEYNOTE-164: avatud uuring mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR kolorektaalvähiga patsientidel, kes on saanud eelnevat ravi

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-164, mis on mitmekeskuseline randomiseerimata avatud paljukohortne II faasi uuring mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR kolorektaalvähiga patsientidel, kelle haigus on edasi arenenud pärast eelnenud fluoropürimidiinipõhist ravi kombinatsioonis irinotekaani ja/või oksaliplatiiniga.

Patsientidele manustati 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnedid esmased haiguse progresseerumise tõendid, oli lubatud ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitumiseni. Ilma haiguse progressioonita patsiente raviti kuni 24 kuud (kuni 35 tsükli). Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-164 osalenud 124 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 56 aastat (35% vanuses 65 või enam aastat); 56% mehed; 68% europiidest rassist, 27% asiaadid; 41% ja 59% ECOG sooritusvõime staatusega vastavalt 0 ja 1. Kaheteistkümmel protsendil patsientidest olid BRAF mutatsioonid ja 36%-l olid RAS mutatsioonid; BRAF ja RAS mutatsioonide staatust ei olnud määratud vastavalt 39%-l ja 34%-l patsientidest. Üheksakümne seitsmel protsendil patsientidest oli M1 haigus ja 3%-l M0 haigus (paikselt kaugelearenenud, mitteresetseeritav). Seitskümend kuus protsenti patsientidest olid saanud 2 või enam eelnevat raviliini.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, PFS ja OS. Jälgimisaja mediaan oli 37,3 kuud (vahemik: 0,1...65,2). Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 42.

Tabel 42. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-164

Tulemusnäitaja	n = 124
Objektiivne ravivastuse määr*	
ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)
Täielik ravivastus	10%
Osaline ravivastus	24%
Ravivastuse kestus*	
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (4,4; 58,5+)
% kestusega ≥ 36 kuud [#]	92%

* Põhineb parima objektiivse ravivastusega patsientidel, st kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[#] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

+ Tähistab, et haiguse viimase hindamise ajal haiguse progressiooni ei esinenud

NR = ei saabunud

Objektiivseid ravivastuseid täheldati sõltumata BRAF või RAS mutatsiooni staatusest.

Mitte-kolorektaalvähid

KEYNOTE-158: avatud uuring mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR

endomeetriumi, mao, peensoole või sapiteede vähiga patsientidel, kes on saanud eelnevat ravi
Pembrolizumabi efektiivsust uuriti 377-l mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR mitte-CRC soliidtuumoriga patsiendil, kes kaasati mitmekeskuselisse randomiseerimata avatud II faasi uuringusse (KEYNOTE-158), sh endomeetriumi, mao, peensoole või sapiteede vähiga patsiendid. MSI või MMR kasvaja staatus määrati prospektiivselt, kasutades vastavalt PCR-i või IHC-d.

Patsientidele manustati 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnisid esmased haiguse progresseerumise tõendid, oli lubatud ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitumiseni. Ilma haiguse progressioonita patsiente raviti kuni 24 kuud (kuni 35 tsükli). Kasvajastaatus hinnati esimesel aastal iga 9 nädala järel ja edaspidi iga 12 nädala järel.

83 endomeetriumi vähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 42...86), 46% vanuses 65 või enam aastat; 84% europiidest rassist, 6% asiaadid ja 4% mustanahalised; ECOG sooritusvõime skooriga 0 (46%) ja 1 (54%). Üheksakümne kaheksal protsendil patsientidest oli M1 haigus ja 2%-l M0 haigus. Nelikümmend seitse protsenti patsientidest olid saanud 2 või enam eelnevat raviliini.

67 maovähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 68 aastat (vahemik: 41...89); 61% vanuses 65 või enam aastat; 64% mehed, 61% europiidest rassist, 25% asiaadid ning ECOG sooritusvõime skooriga 0 (43%) ja 1 (57%). Kõigil patsientidel oli M1 haigus. Nelikümmend viis protsenti patsientidest oli saanud 2 või enam eelnevat raviliini.

33 peensoole vähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 60 aastat (vahemik: 21...78); 39% vanuses 65 või enam aastat; 58% mehed, 85% europiidest rassist, 9% asiaadid ning ECOG sooritusvõime skooriga 0 (52%) ja 1 (48%). Üheksakümne seitsmel protsendil patsientidest oli M1 haigus ja 3%-l M0 haigus. Kolmkümmend kolm protsenti patsientidest oli saanud 2 või enam eelnevat raviliini. Kõigil patsientidel oli adenokartsinoomi leid kasvaja histoloogilisel uuringul.

22 sapiteede vähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 61 aastat (vahemik: 40...77); 41% vanuses 65 või enam aastat; 73% mehed, 91% europiidest rassist, 9%

asiaadid; ECOG sooritusvõime skooriga 0 (45%) ja 1 (55%); ning 82% M1 haigus ja 18% M0 haigus. Nelikümmend üks protsenti patsientidest oli saanud 2 või enam eelnevat ravi.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, PFS ja OS. Jälgimisaja mediaan oli 53,5 kuud (vahemik: 1,5...99,4) endomeetriumi, 12,9 kuud (vahemik: 1,0...102,6) mao, 39,4 kuud (vahemik: 4,2...103,0) peensoole ja 19,4 kuud (vahemik: 1,1...97,1) sapiteede vähi korral. Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 43.

Tabel 43. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-158

Tulemusnäitaja	Endomeetriumi n = 83	Mao [¶] n = 65	Peensoole [¶] n = 32	Sapiteede n = 22
Objektiivne ravivastuse määr*				
ORR % (95% CI)	52% (40,6; 62,9)	40% (28,0; 52,9)	63% (43,7; 78,9)	45% (24,4; 67,8)
Täielik ravivastus	18%	18%	19%	14%
Osaline ravivastus	34%	22%	44%	32%
Ravivastuse kestus*				
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,9; 91,9+)	NR (1,9; 96,1+)	NR (3,7+; 91,4+)	NR (6,2; 92,1+)
% kestusega ≥ 12 kuud [#]	86%	88%	87%	90%
% kestusega ≥ 60 kuud [#]	64%	72%	72%	50%

* Põhineb parima objektiivse ravivastusega patsientidel, st kinnitatud täielik või osaline ravivastus

Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

+ Tähistab, et haiguse viimase hindamise ajal haiguse progressiooni ei esinenud

NR = ei saanud

¶ Efektiivsuse analüüsi populatsioon koosneb populatsiooni „Kõik ravitud patsiendid“ (*All Participants as Treated*, APaT) kuulunutest, kes kaasati vähemalt 26 nädalat enne lõppkuupäeva.

Söögitoru kartsinoom

KEYNOTE-590: Kombinatsioonravi kontrolliga uuring varem ravimata söögitoru kartsinoomiga patsientidel

Pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-590, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha (*gastro-oesophageal junction*, GEJ) kartsinoomiga (Siewerti I tüüp) patsientidel. Uuringusse mittesobivateks loeti aktiivse autoimmuunhaigusega, immunosupressiooni vajava haigusseisundiga või teadaolevalt HER-2-positiivse GEJ adenokartsinoomiga patsiendid. Randomiseerimine stratifitseeriti kasvaja histoloogia (lamerakuline vs. adenokartsinoom), geograafilise piirkonna (Aasia vs. mitte-Aasia) ja ECOG sooritusvõime staatuse (0 vs. 1) järgi.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- Pembrolizumab 200 mg iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga annuses 80 mg/m² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kokku kuni kuus tsüklit ja 5-FU-ga annuses 800 mg/m² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. kuni 5. päeval või vastavalt 5-FU manustamise kohalikule standardile.
- Platseebo iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga annuses 80 mg/m² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kokku kuni kuus tsüklit ja 5-FU-ga annuses 800 mg/m² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. kuni 5. päeval või vastavalt 5-FU manustamise kohalikule standardile.

Ravi pembrolizumabiga või kemoterapiat jätkati kuni mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi harusse randomiseeritud patsientidel, kelle haigus oli kliiniliselt stabiilne, lubati pärast esimest RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressiooni ravi jätkata, kuni haiguse progressiooni esmakordse kinnituseeni radiograafiliselt vähemalt 4 nädalat hiljem tehtud korduvuuringul. Kasvaja staatust hinnati iga 9 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-590 osalenud 749 patsiendist 383-l (51%) olid kasvaja, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (uuringuvahend *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit*). Nende 383 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (vahemik: 28 kuni 89), 41% 65-aastased või vanemad; 82% meessoost; 34% valgenahalised ja 56% aasia päritolu; 43% ja 57% ECOG sooritusvõime staatusega vastavalt 0 ja 1. Üheksakümne kolmel protsendil oli M1 haigus. Seitsmekümne viiel protsendil oli kasvaja histoloogilise uuringu järgi lamerakuline kartsinoom ja 25%-l oli adenokartsinoom.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud OS ja PFS lamerakulise histoloogiaga, CPS-iga ≥ 10 ja kõigil patsientidel. Uuringus näidati statistiliselt olulist OS-i ja PFS-i paranemist kõigis eelnevalt määratletud uuringupopulatsioonides. Võrreldes kemoterapiaga oli kõigi pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni harusse määratud patsientide OS-i riskitiheduste suhe (HR) 0,73 (95% CI 0,62...0,86) ja PFS-i HR oli 0,65 (95% CI 0,55...0,76). Sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud ORR ja ravivastuse kestus. Tabelis 44 on kokku võetud efektiivsuse tulemusnäitajad eelnevalt määratletud analüüsist patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 10 uuringus KEYNOTE-590, mis viidi läbi jälgimisaja mediaaniga 13,5 kuud (vahemik: 0,5 kuni 32,7 kuud). OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on näidatud joonistel 40 ja 41.

Tabel 44. Pembrolizumabi pluss kemoterapia efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-590 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 10)

Tulemusnäitaja	pembrolizumab tsisplatiini kemoterapia 5-FU n=186	Standardravi* n=197
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediaan kuudes [†] (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-väärtus [§]	< 0,0001	
PFS [¶]		
Juhuga patsientide arv (%)	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediaan kuudes [†] (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-väärtus [§]	< 0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr [¶]		
ORR [§] % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Täielik ravivastus	5,9%	2,5%
Osaline ravivastus	45,2%	24,4%
p-väärtus [#]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus ^{¶,b}		
Mediaan kuudes (vahemik)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% kestusega ≥ 6 kuud [†]	80,2%	47,7%
% kestusega ≥ 12 kuud [†]	43,7%	23,2%
% kestusega ≥ 18 kuud [†]	33,4%	10,4%

* Tsisplatiin ja 5-FU

† Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

‡ Stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riskimudeli alusel

§ Ühepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis on stratifitseeritud geograafilise piirkonna (Aasia versus muu maailm) ja kasvaja histoloogia (adenokartsinoom versus lamerakuline kartsinoom) ning ECOG sooritusvõime staatuse (0 versus 1) järgi

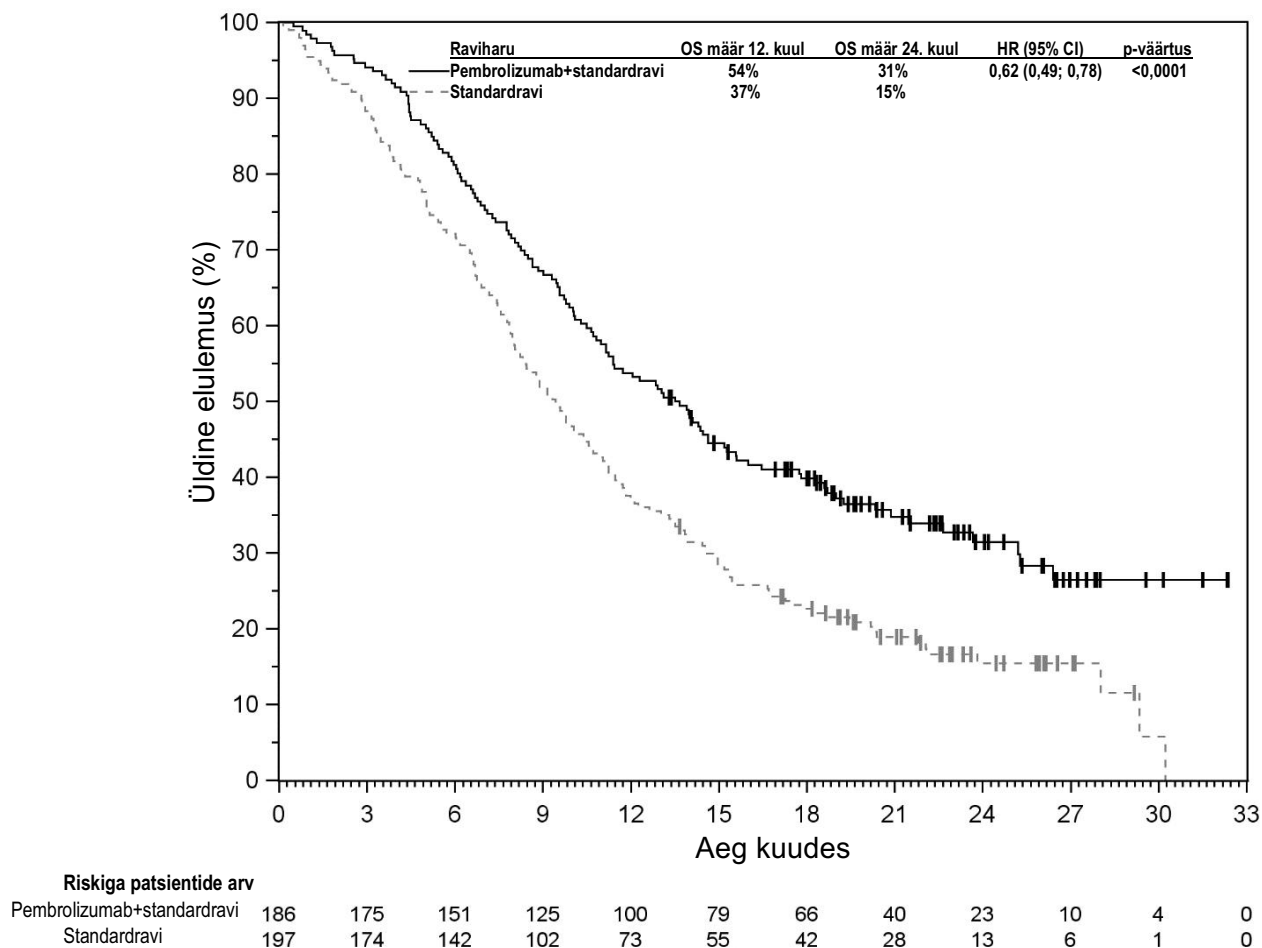
¶ Uurija hinnang RECIST 1.1 alusel

Testimise ühepoolne p-väärtus. H0: erinevuse % = 0 versus H1: erinevuse % > 0

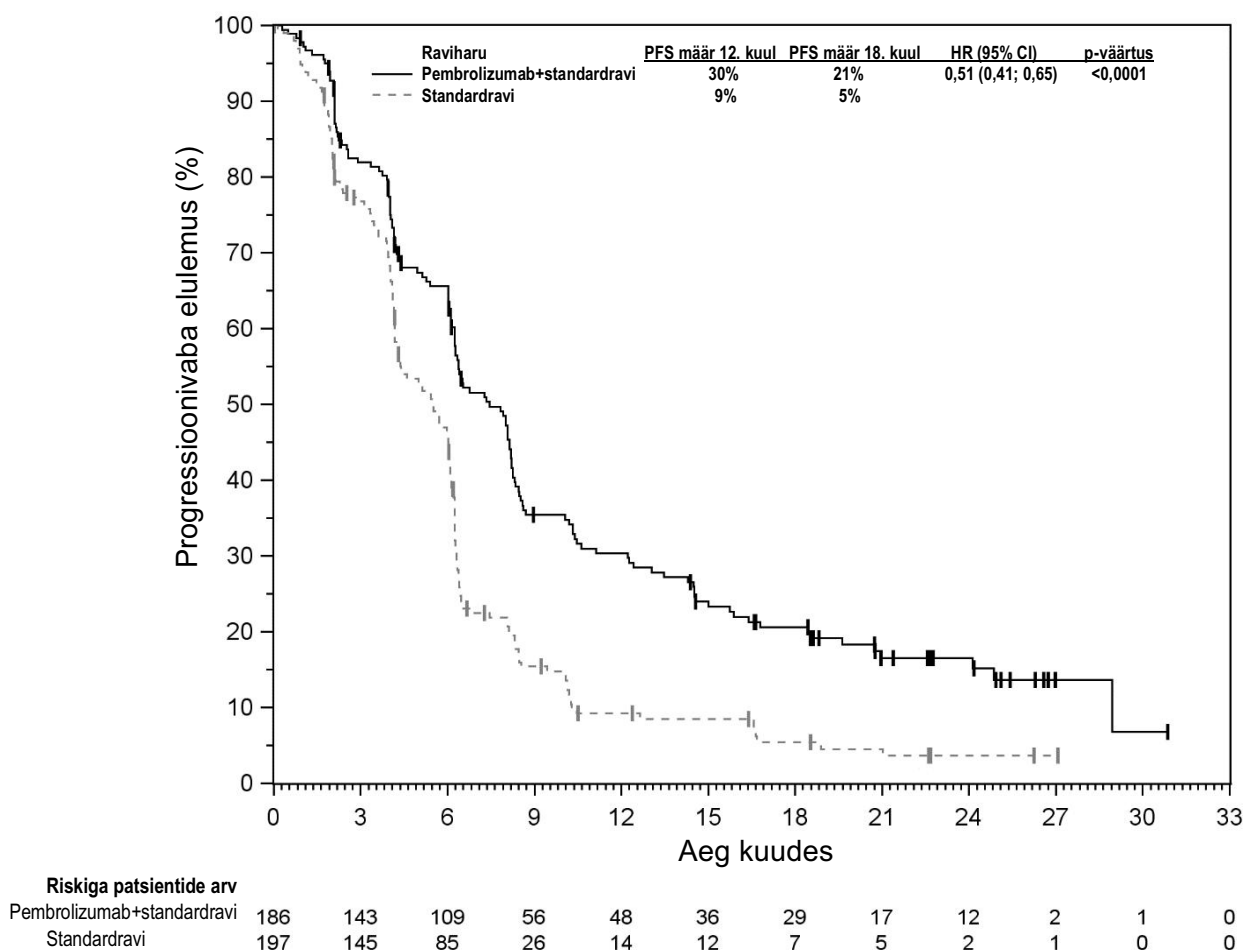
b Parim objektiivne ravivastus on kas kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

Uuringusse KEYNOTE-590 kaasati kokku 32 patsienti vanuses ≥ 75 aastat PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (18 pembrolizumabi kombinatsiooni ja 14 kontrollharus). Pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi efektiivsuse kohta selles patsiendipopulatsioonis on liiga vähe andmeid.

Joonis 40. Üldise elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-590 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 10)



Joonis 41. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-590 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 10)



Kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk

KEYNOTE-522: neoadjuvant- ja adjuvantravi kontrolliga uuring lokaalselt kaugelearenenud,

põletikulise või varajases staadiumis kolmiknegatiivse rinnanäärmevähiga patsientidel, kellel on suur risk haiguse retsidiivi tekkeks

Pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni neoadjuvantravi ja sellele järgneva operatsioonijärgse pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus KEYNOTE-522. Patsiendid said adjuvantset kiiritusravi enne pembrolizumabi adjuvantravi või platseebot või nendega samaaegselt, kui see oli näidustatud. Selles uuringus olid põhilised sobivuskriteeriumid lokaalselt kaugelearenenud, põletikuline või varajases staadiumis TNBC koos suure retsidiivi riskiga (kasvaja läbimõõt > 1 cm kuni ≤ 2 cm lümfisõlmede haaratuse korral või kasvaja läbimõõt > 2 cm sõltumata lümfisõlmede haaratusest), sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli eelneva 2 aasta jooksul süsteemset ravi vajanud aktiivne autoimmuunhaigus või immunosupressiooni vajav haigus. Randomiseerimine stratifitseeriti lümfisõlmede staatuse (positiivne või negatiivne), kasvaja suuruse (T1/T2 vs. T3/T4) ning karboplatiini valiku (annustamine iga 3 nädala järel vs. üks kord nädalas) järgi. Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama kas pembrolizumabi või platseebot intravenoosse infusioonina:

- Neli tsükli neoadjuvantravi pembrolizumabi annusega 200 mg iga 3 nädala järel või platseebot raviskeemi 1...4. tsükli 1. päeval kombinatsioonis:
 - karboplatiiniga
 - AUC 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel raviskeemi 1...4. tsükli 1. päeval **või** AUC 1,5 mg/ml/min üks kord nädalas raviskeemi 1...4. tsükli 1., 8. ja 15. päeval **ja**
 - paklitakseliga 80 mg/m² üks kord nädalas raviskeemi 1...4. tsükli 1., 8. ja 15. päeval
- Seejärel neli täiendavat tsükli neoadjuvantravi pembrolizumabi annusega 200 mg iga 3 nädala järel või platseebot raviskeemi 5...8. tsükli 1. päeval kombinatsioonis:
 - doksorubitsiiniga 60 mg/m² **või** epirubitsiiniga 90 mg/m² iga 3 nädala järel raviskeemi 5...8. tsükli 1. päeval **ja**
 - tsüklofosfamiidiga 600 mg/m² iga 3 nädala järel raviskeemi 5...8. tsükli 1. päeval
- Pärast kirurgilist operatsiooni manustati 9 tsükli adjuvantravi pembrolizumabi annusega 200 mg iga 3 nädala järel või platseebot.

Ravi pembrolizumabi või platseeboga jätkati kuni raviskeemi lõpuni (17 tsükli), lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini, adjuvantfaasis tekkinud haiguse retsidiivini või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Kokku randomiseeriti 1174 patsienti. Uuringupopulatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 49 aastat (vahemik: 22 kuni 80); 11% 65-aastased või vanemad; 99,9% naised; 64% euroopiidest rassist; 20% Aasia päritolu, 5% mustanahalised ja 2% Ameerika indiaanlased või Alaska põliselanikud; ECOG sooritusvõime staatus 0 (87%) ja 1 (13%); 56% olid premenopausis ja 44% postmenopausis; 7%-l oli esmane kasvaja 1 (T1), 68%-l T2, 19%-l T3 ja 7%-l T4; 49%-l oli lümfisõlmede haaratus 0 (N0), 40%-l N1, 11%-l N2 ja 0,2%-l N3; 1,4%-l patsientidest oli põletikuline rinnanäärmevähk; üldiselt oli 75%-l patsientidest II staadium ja 25%-l oli III staadium.

Esmase efektiivsuse kaksiktulemusnäitajad olid pCR määr ja EFS. pCR-i määratleti kui invasiivse vähi puudumist rinnanäärmes ja lümfisõlmedes (ypT0/Tis ypN0) ning hinnati pimemeetodil kohaliku patoloogi poolt lõpliku kirurgilise ravi ajal. EFS-i määratleti kui aega randomiseerimisest kuni mis tahes juhu esmase ilmuniseni järgnevatest: lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon, lokaalsed või kaugmetastaasid, teine primaarne pahaloomuline kasvaja või surm mis tahes põhjusel. Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS.

Uuringus näidati statistiliselt olulist pCR-i määra erinevuse paranemist eelnevalt määratletud põhianalüüsis (n = 602), pCR-i määrad olid 64,8% (95% CI: 59,9%; 69,5%) pembrolizumabi harus ja 51,2% (95% CI: 44,1%; 58,3%) platseebo harus, ravi erinevusega 13,6% (95% CI: 5,4%; 21,8%; p-väärtus 0,00055). Samuti näidati statistiliselt olulist EFS-i paranemist uuringu eelnevalt

määratletud vaheanalüüsis (kõigi patsientide jälgimisperioodi mediaan 37,8 kuud (vahemik: 2,7...48,0 kuud), HR = 0,63 (95% CI: 0,48; 0,82; p-väärtus 0,00031)). Kõigi patsientide jälgimisperioodi mediaaniga 73,1 kuud (vahemik: 2,7...83,9 kuud) näidati uuringus ka statistiliselt olulist OS-i paranemist.

Eelnevalt määratletud pCR-i lõppanalüüsi (n = 1002) tulemused ja eelnevalt määratletud EFS-i ja OS-i vaheanalüüsi põhilised efektiivsuse mõõdikud kõigi patsientide jälgimisperioodi mediaaniga 73,1 kuud (vahemik: 2,7...83,9 kuud) on kokku võetud tabelis 45. EFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 42 ja 43.

Tabel 45. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-522

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab koos kemoteraapiaga / pembrolizumab	Platseebo koos kemoteraapiaga / platseebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
pCR-iga patsientide arv	428	182
pCR-i määr (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Ravi erinevuse (%) hinnang (95% CI) [†]	9,2 (2,8; 15,6)	
p-väärtus [‡]	0,00221	
EFS	n=784	n=390
Juhuga patsientide arv (%)	159 (20,3%)	114 (29,2%)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [¶]	0,65 (0,51; 0,83)	
OS^p	n=784	n=390
Juhuga patsientide arv (%)	115 (14,7%)	85 (21,8%)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [¶]	0,66 (0,50; 0,87)	
p-väärtus [#]	0,00150	

* Põhineb eelnevalt määratletud pCR-i lõplikul analüüsil (võrreldes olulisuse nivooaga 0,0028)

[†] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil stratifitseerimisel lümfisõlmede staatuse, kasvaja suuruse ja karboplatiini valiku järgi

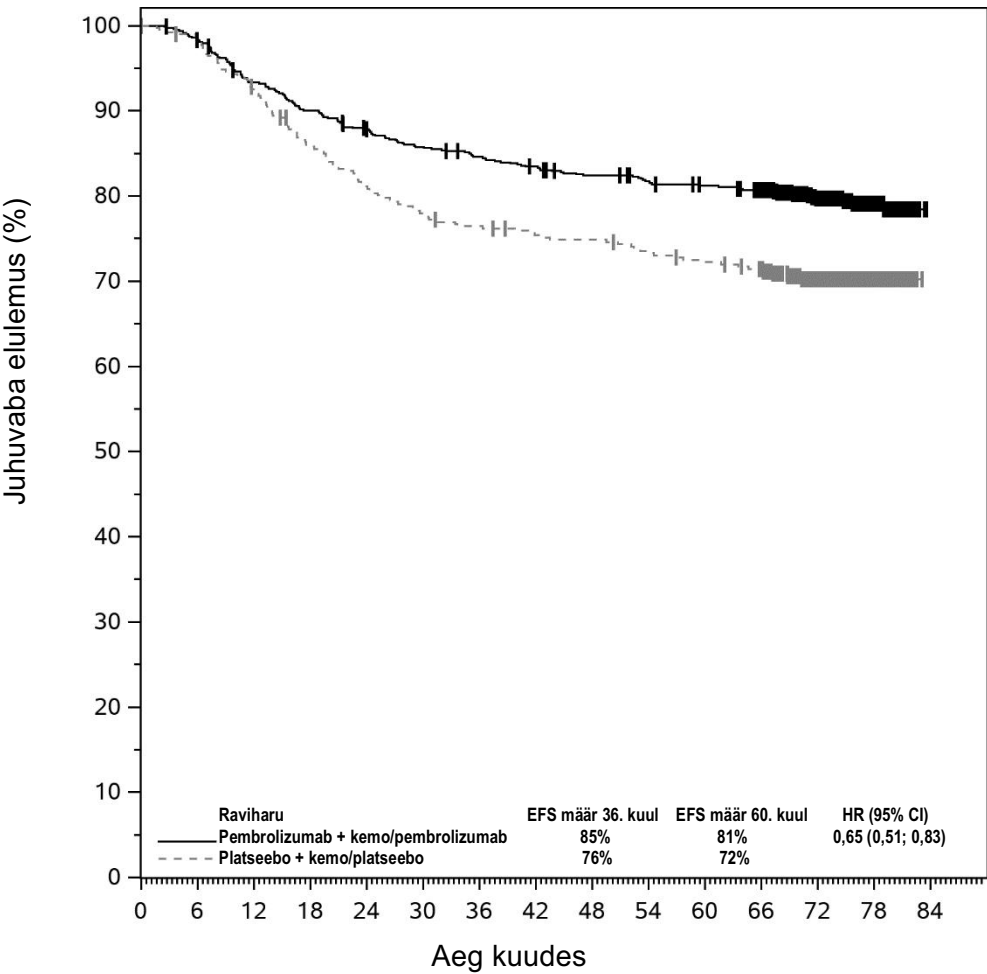
[‡] Testimise ühepoolne p-väärtus. H0: erinevuse % = 0 versus H1: erinevuse % > 0

[¶] Põhineb Coxi regressioonimudelil Efroni kattuvuste käsitlemise meetodil. Kaasmuutujaks on ravi, mis stratifitseeriti lümfisõlmede staatuse, kasvaja suuruse ja karboplatiini valiku järgi

^p Põhineb eelnevalt määratletud OS-i vaheanalüüsil (võrreldes olulisuse nivooaga 0,00503)

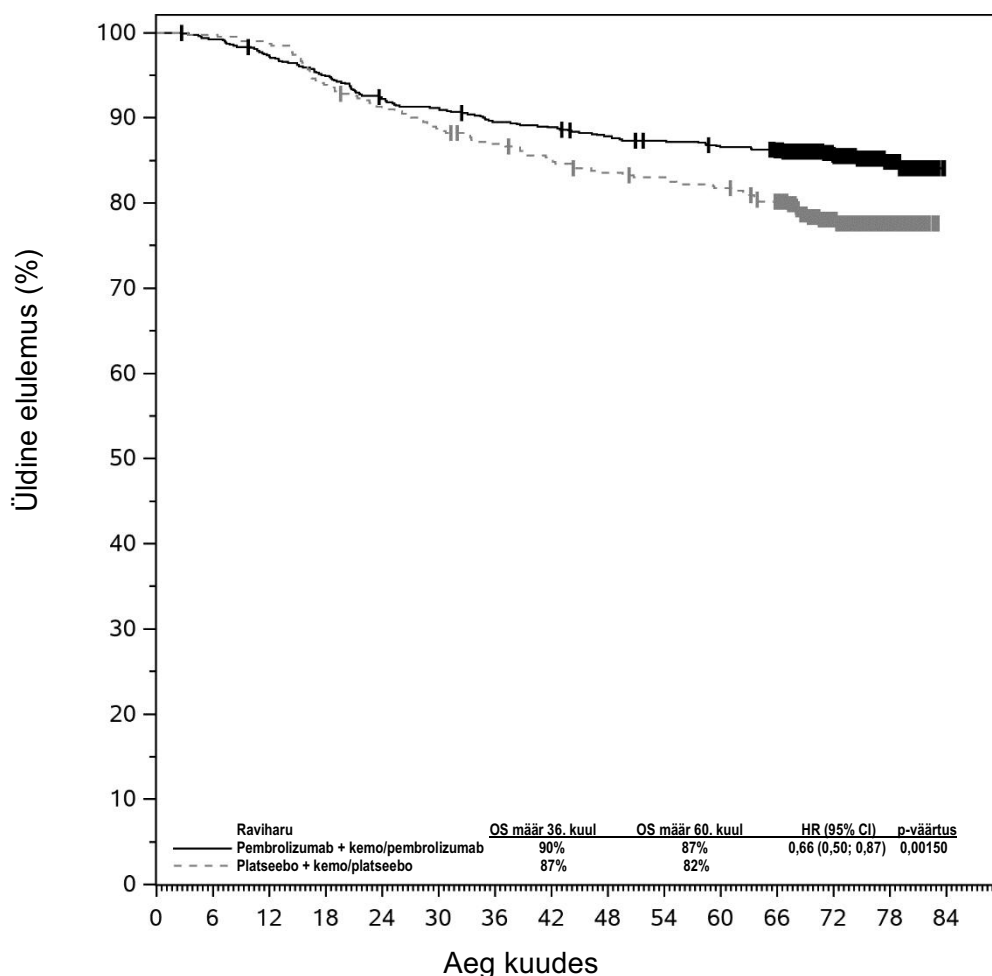
[#] Ühepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis stratifitseeriti lümfisõlmede staatuse, kasvaja suuruse ja karboplatiini valiku järgi

Joonis 42. Juhuvaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-522 (ravikavatsuslik populatsioon)



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

Joonis 43. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-522 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

KEYNOTE-355: Kombinatsioonravi kontrolliga uuring TNBC patsientidel, kes ei ole eelnevalt saanud metastaatilise haiguse ravi

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeli, nab-paklitakseeli või gemtsitabiini ja karboplatiiniga hinnati uuringus KEYNOTE-355, mis oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring. Uuringusse kaasamise põhikriteeriumid olid lokaalselt korduv mitteresetseeritav või metastaatiline TNBC sõltumata kasvaja PD-L1-ekspressioonist, eelnevalt kauglearenenud haiguse raviks kemoteeraapiat mittesaanud patsiendid. Uuringust välistati aktiivse autoimmuunhaigusega patsiendid, kes vajasisid süsteemset ravi 2 raviaasta kestel, või patsiendid, kelle seisundi tõttu oli vajalik immunosupressioon. Randomiseerimine stratifitseeriti järgmiste tunnuste järgi: kemoteeraapia (paklitakseel või nab-paklitakseel vs. gemtsitabiin ja karboplatiin), kasvaja PD-L1-ekspressioon (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1) ning eelnev neoadjuvantne ravi sama klassi kemoteeraapiaga (jah või ei). Patsiendid randomiseeriti (2:1) ühte järgmistest intravenoosse infusioonina manustatava ravi harudest:

- 200 mg pembrolizumabi 1. päeval iga 3 nädala järel kombinatsioonis nab-paklitakseeliga annuses 100 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 90 mg/m² paklitakseeli 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 1000 mg/m² gemtsitabiini ja AUC 2 mg/ml/min karboplatiini 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel.
- Platseebot 1. päeval iga 3 nädala järel kombinatsioonis nab-paklitakseeliga annuses 100 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 90 mg/m² paklitakseeli 1., 8. ja

15. päeval iga 28 päeva järel või 1000 mg/m² gemtsitabiini ja AUC 2 mg/ml/min karboplatiini 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel.

Ravi pembrolizumabi või platseeboga (mõlemad kombinatsioonis kemoteraapiaga) jätkati kuni RECIST 1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Kemoteraapiat võidi jätkata standarddraviskeemi järgi. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST alusel määratletud haiguse progressiooni tingimusel, et patsiendi kliiniline seisund oli stabiilne ja ta sai uuriva arsti hinnangul ravist kliinilist kasu. Kasvajastaatust hinnati 8., 16. ja 24. nädalal, seejärel esimese aasta jooksul iga 9 nädala jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-355 randomiseeritud 847 patsiendist 636-l (75%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 ja 323-l (38%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (määramisel kasutati PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit meetodit). Kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 10 323 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 53 aastat (vahemik: 22 kuni 83); 20% 65-aastased või vanemad; 100% naissoost; 69% valgenahalised, 20% asiaadid ja 5% mustanahalised; ECOG sooritusvõime skooriga 0 (61%) ja 1 (39%); 67% olid menopausijärgses faasis; 3%-l olid anamneesis ajumetastaasid; ning 20%-l oli haigusevaba intervall < 12 kuud.

Peamised efektiivsuse kaksiktulemusnäitajad olid PFS hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus ja OS. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Uuringus näidati statistiliselt olulist PFS-i paranemist eelnevalt määratletud vaheanalüüsis (HR 0,65; 95% CI 0,49; 0,86; p-väärtus 0,0012) ja OS-i paranemist lõppanalüüsis patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes olid randomiseeritud pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni rühma võrreldes platseebo ja kemoteraapia kombinatsiooniga. Tabelis 46 on kokku võetud põhilised efektiivsuse mõõdikud ning joonistel 44 ja 45 on esitatud PFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad lõppanalüüsi järgi jälgimisaja mediaaniga 20,2 kuud (vahemik: 0,3 kuni 53,1 kuud) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 .

Tabel 46. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-355 patsientidel CPS-iga ≥ 10

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab kemoterapiaga* n = 220	Platseebo kemoterapiaga* n = 103
PFS[†]		
Juhuga patsientide arv (%)	144 (65%)	81 (79%)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-väärtus [§]	0,0018	
Mediaan kuudes (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	155 (70%)	84 (82%)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-väärtus [¶]	0,0093	
Mediaan kuudes (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Objektiivne ravivastuse määr[†]		
ORR % (95% CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Täielik ravivastus	17%	14%
Osaline ravivastus	35%	27%
Ravivastuse kestus[†]		
Mediaan kuudes (vahemik)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% kestusega ≥ 6 kuud [#]	82%	60%
% kestusega ≥ 12 kuud [#]	56%	38%

* Kemoterapia: paklitakseel, nab-paklitakseel või gemtsitabiin ja karboplatiin

[†] Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus

[‡] Põhineb Coxi regressioonimudelil Efroni kattuvuste käsitlemise meetodil. Kaasmuutujaks on ravi, mis stratifitseeriti uuringu kemoterapia järgi (taksaan vs gemtsitabiin ja karboplatiin) ja eelneva neoadjuvantravi järgi sama klassi kemoterapiaga (jah või ei)

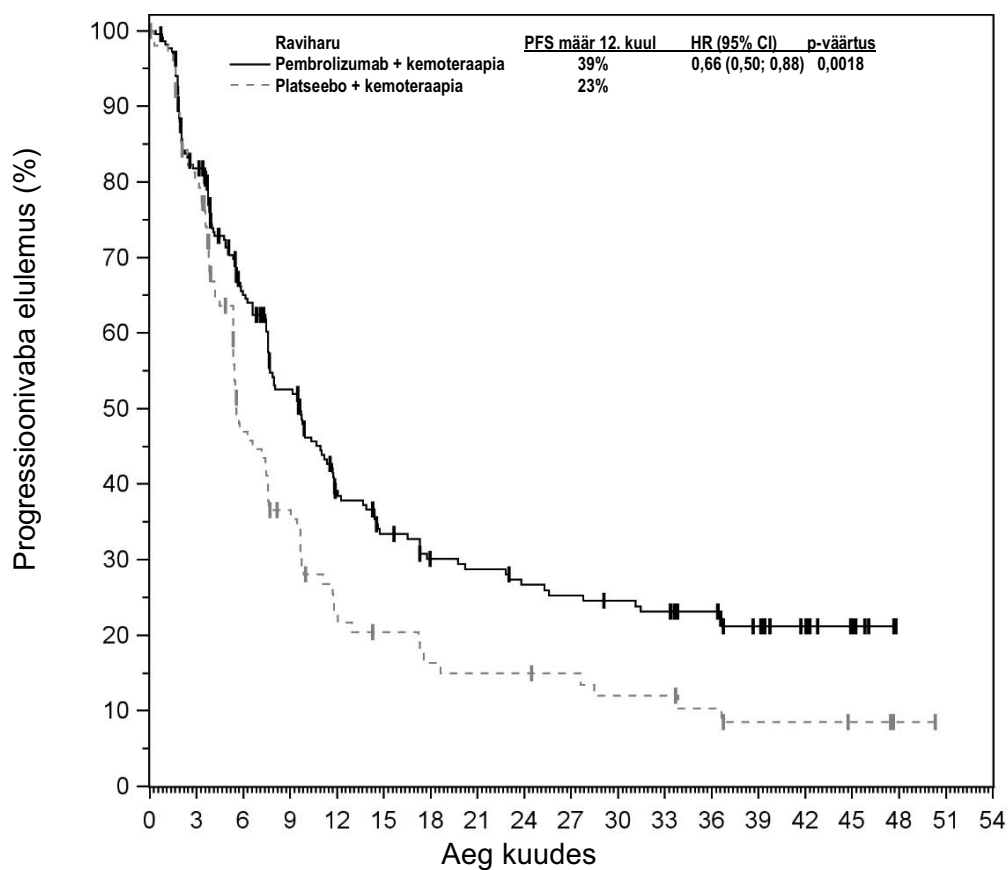
[§] Nominaalne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis on stratifitseeritud uuringu kemoterapia järgi (taksaan vs gemtsitabiin ja karboplatiin) ja eelneva neoadjuvantravi järgi sama klassi kemoterapiaga (jah või ei). PFS-i eelnevalt määratletud vaheanalüüsis (jälgimisaja mediaan 19,2 kuud) saavutati PFS-i statistiliselt oluline paremus pembrolizumab/kemoterapia ja platseebo/kemoterapia võrdluses, p-väärtusega 0,0012

[¶] Ühepoolne p-väärtus põhines logaritmilisel astaktestil, mis on stratifitseeritud uuringu kemoterapia järgi (taksaan vs gemtsitabiin ja karboplatiin) ja eelneva neoadjuvantravi järgi sama klassi kemoterapiaga (jah või ei). OS-i tulemused vastasid eelnevalt määratletud statistiliselt olulise efektiivsuse piirile 0,0113

[#] Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni meetodil tsenseeritud andmete jaoks

+ Tähistab haiguse progressiooni puudumist viimase haigushindamise aja järgi

Joonis 44. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-355 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10

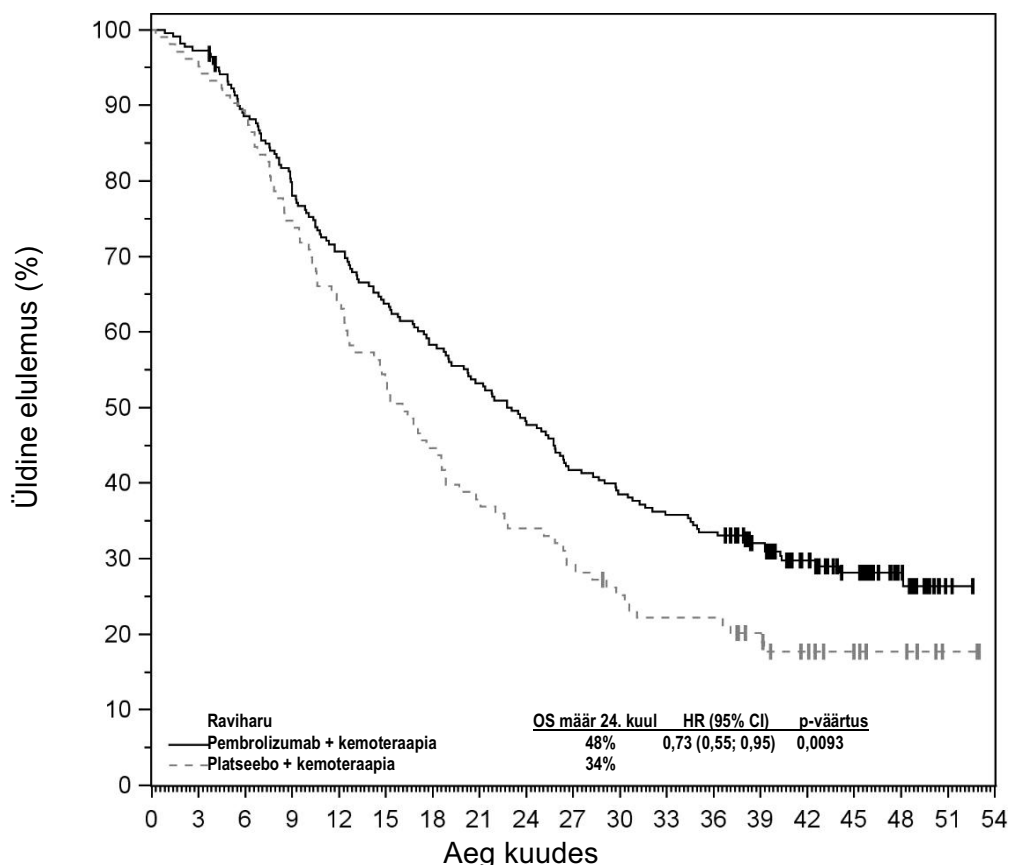


Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + kemoteeraapia
Platseebo + kemoteeraapia

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

Joonis 45. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-355 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + kemoterapia
Platseebo + kemoterapia

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

Endomeetriumi kartsinoom

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): kontrolliga kombinatsioonravi uuring primaarselt kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoomiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga hinnati uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018), mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring 810-l kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoomiga patsiendil, sh dMMR ja pMMR kasvajatega patsiendid. Patsiendid ei olnud varem saanud süsteemset ravi või olid saanud eelnevalt kemoterapiat adjuvantravi skeemi alusel. Eelnevalt adjuvantset kemoterapiat saanud patsiendid sobisid uuringusse, kui nende kemoterapiavaba intervall oli vähemalt 12 kuud. Uuringusse ei sobinud endomeetriumi sarkoomiga, sh kartsinosarkoomiga patsiendid, aktiivse autoimmuunhaigusega patsiendid ja immunosupressiooni vajava haigusseisundiga patsiendid. Randomiseerimine stratifitseeriti MMR staatuse, ECOG sooritusvõime (0 või 1 vs. 2) ja eelneva adjuvantse kemoterapia järgi. Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel, paklitakseeli 175 mg/m² ja karboplatiini AUC 5 mg/ml/min 6 tsüklit, seejärel 400 mg pembrolizumabi iga 6 nädala järel kuni 14 tsüklit.
- Platseebo iga 3 nädala järel, paklitakseeli 175 mg/m² ja karboplatiini AUC 5 mg/ml/min 6 tsüklit, seejärel platseebo iga 6 nädala järel kuni 14 tsüklit.

Kõik uuringuravimid manustati intravenoosse infusioonina iga ravitsükli 1. päeval. Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 20 tsükli (kuni ligikaudu 24 kuud). Mõõdetava haigusega patsientidel, kellel 6. tsükli lõpetamise järel oli RECISTI alusel määratletud stabiilne haigus või osaline ravivastus, lubati jätkata ravi paklitakseeli ja karboplatiiniga koos pembrolizumabi või platseeboga kuni 10 tsükli vastavalt uuriva arsti otsusele. Kasvaja staatust hinnati esimesel 9 kuul iga 9 nädala järel ja seejärel iga 12 nädala järel.

810-st randomiseeritud patsiendist 222-l (27%) oli dMMR kasvaja staatus ja 588-l (73%) pMMR kasvaja staatus.

dMMR populatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 66 aastat (vahemik: 37...86), 55% vanuses 65 või enam aastat; 79% valgenahalised, 9% mustanahalised ja 3% asiaadid; 5% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 64% ECOG sooritusvõime staatusega 0, 33% ECOG sooritusvõime staatusega 1 ja 3% ECOG sooritusvõime staatusega 2; 61%-l oli haiguse retsidiiv ja 39%-l oli primaarne või püsiv haigus; 5% olid eelnevalt saanud adjuvantset kemoteraapiat ja 43% olid eelnevalt saanud radioteraapiat. Histoloogilistest alatüüpidest olid esindatud endometrioidne kartsinoom (24% 1. aste, 43% 2. aste ja 14% 3. aste), mujal täpsustamata adenokartsinoom (11%) ja teised (8%, sh dediferentseerunud/diferentseerumata, seroosne ja segatüüpi epiteliaalne).

pMMR populatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 66 aastat (vahemik: 29...94), 54% vanuses 65 või enam aastat; 72% valgenahalised, 16% mustanahalised ja 5% asiaadid; 6% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 67% ECOG sooritusvõime staatusega 0, 30% ECOG sooritusvõime staatusega 1 ja 3% ECOG sooritusvõime staatusega 2; 56%-l oli haiguse retsidiiv ja 44%-l oli primaarne või püsiv haigus; 26% olid eelnevalt saanud adjuvantset kemoteraapiat ja 41% olid eelnevalt saanud radioteraapiat. Histoloogilistest alatüüpidest olid esindatud endometrioidne kartsinoom (17% 1. aste, 19% 2. aste ja 16% 3. aste), seroosne (26%), mujal täpsustamata adenokartsinoom (10%), selgerakuline kartsinoom (7%) ja teised (5%, sh segatüüpi epiteliaalne ja dediferentseerunud/diferentseerumata).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli RECIST 1.1 alusel uurija poolt hinnatud PFS dMMR ja pMMR populatsioonides. Teiste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid OS, ORR ja ravivastuse kestus dMMR ja pMMR populatsioonides. Uuringus tõestati statistiliselt olulist PFS-i paranemist pembrolizumabi ja kemoteraapia rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseebo ja kemoteraapia kombinatsiooniga nii dMMR kui ka pMMR populatsioonides. Jälgimisperioodi aja mediaanid olid dMMR ja pMMR populatsioonides vastavalt 13,6 kuud (vahemik: 0,6...39,4 kuud) ja 8,7 kuud (vahemik: 0,1...37,2 kuud). OS-i tulemusnäitajat ei hinnatud ametliku mitmesuse kontrolli käigus. OS-i tulemused ei olnud valmis. Tabelis 47 on kokku võetud efektiivsustulemused MMR staatuse järgi. Joonistel 46 ja 47 on esitatud PFS-i Kaplani-Meieri kõverad vastavalt MMR staatusele.

Tabel 47. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Tulemusnäitaja	dMMR populatsioon		pMMR populatsioon	
	Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 110	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 112	Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 294	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 294
PFS				
Juhuga patsientide arv (%)	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Juhuga patsientide arv (%)	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Objektiivne ravivastuse määr				
Ravieelselt mõõdetava haigusega patsientide arv	n = 95	n = 95	n = 220	n = 235
ORR [¶] % (95% CI)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)
Ravivastuse kestus				
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

* Kemoterapia (paklitakseel ja karboplatiin)

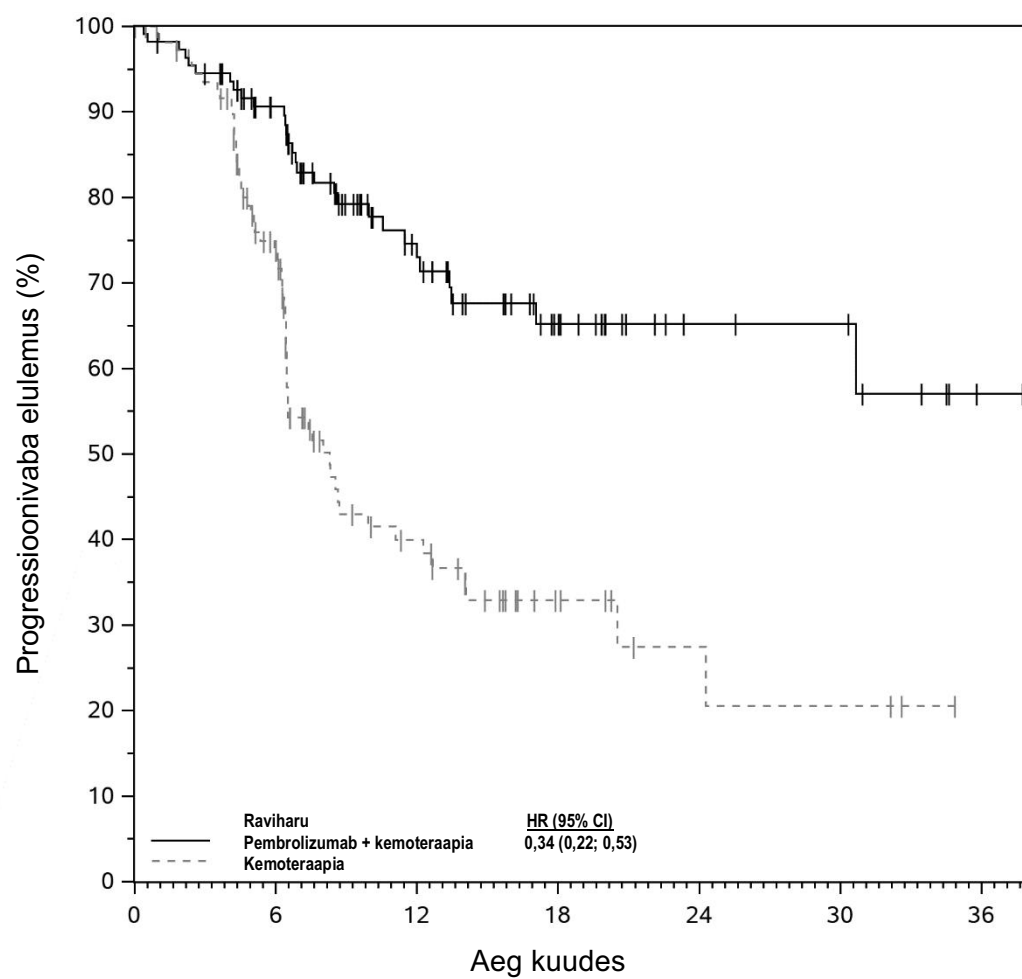
[†] Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[‡] Ühepoolne p-väärtus stratifitseeritud logaritmilise astaktesti alusel (võrreldes alfapiiriga, mis on dMMR-i puhul 0,00207 ja pMMR-i puhul 0,00116)

[¶] Ravivastus: parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

NR = ei saanud

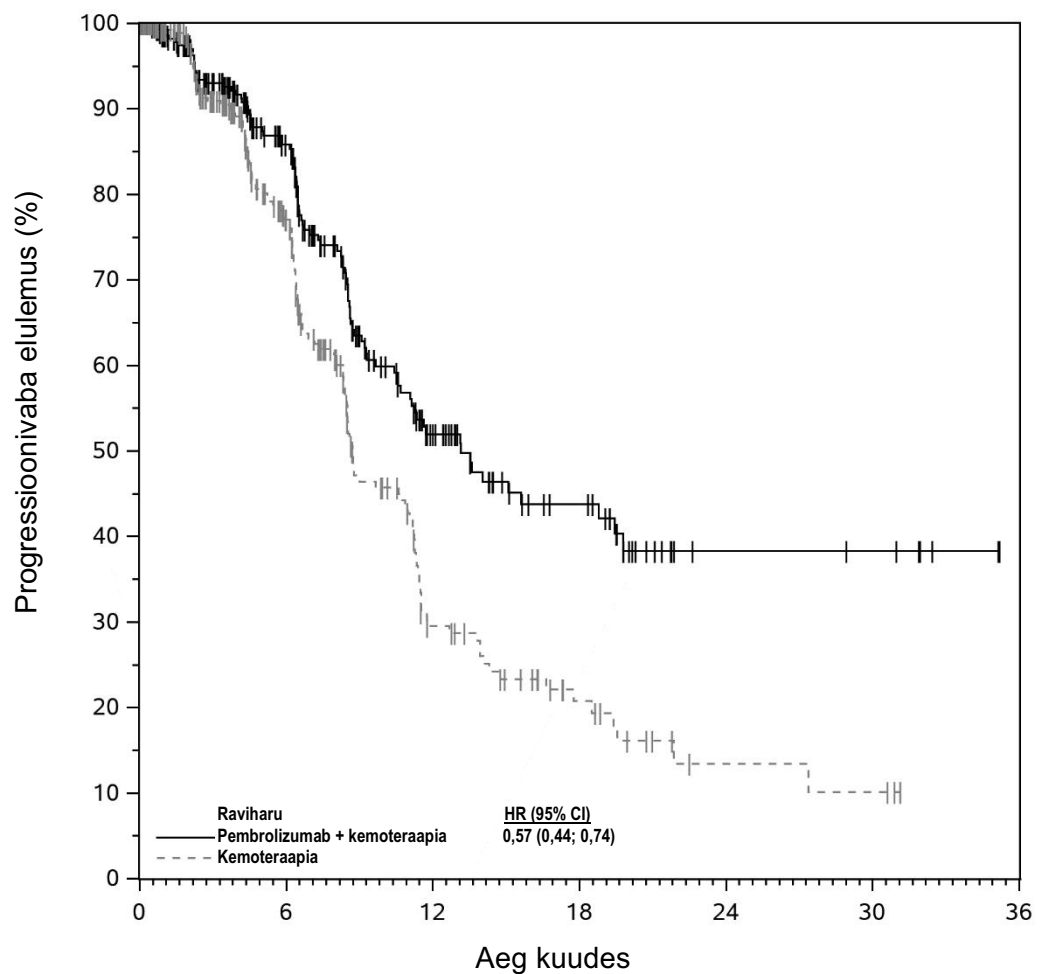
Joonis 46. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver dMMR populatsioonis uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + kemoterapia	110	85	45	24	10	9	2
Kemoterapia	112	69	25	9	4	3	0

Joonis 47. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver pMMR populatsioonis uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + kemoterapia	294	162	57	29	7	6	0
Kemoterapia	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: kontrolliga kombinatsioonravi uuring kaugelearenenud EC-ga patsientidel, kes on varem saanud süsteemset kemoterapiat

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis lenvatinibiiga hinnati uuringus KEYNOTE-775, mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud, aktiivse võrdlusrühma kontrolliga uuring kaugelearenenud EC-ga patsientidel, kes olid varem saanud ravi vähemalt ühe platinat sisaldava kemoterapia raviskeemi järgi, hõlmates kõiki skeeme, sh neoadjuvant- ja adjuvantravi skeemid. Osalejad võisid olla saanud kokku kuni 2 platinat sisaldavat ravi, tingimusel, et üks neist kuulus neoadjuvant- või adjuvantravi alla. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli endomeetriumi sarkoom, kartsinosarkoom, olemasolev ≥ 3 . raskusastme fistul, raviga korrigeerimata RR tõus ($> 150/90$ mmHg), oluline kardiovaskulaarne kahjustus või juht viimase 12 kuu jooksul ning patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus või immunosupressiooni vajav haigusseisund. Randomiseerimine stratifitseeriti MMR staatuse (dMMR või pMMR [paardumisvigade reparatsioonivõime, *mismatch repair proficient*]) järgi, kasutades valideeritud IHC testi. pMMR haru stratifitseeriti edasi ECOG sooritusvõime staatuse, geograafilise piirkonna ja vaagnapiirkonna kiiritusravi anamneesi järgi. Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel koos 20 mg lenvatinibiiga suukaudselt üks kord ööpäevas.
- uurija valikul kas doksorubiin 60 mg/m² iga 3 nädala järel või paklitakseel 80 mg/m² üks kord nädalas 3 nädala jooksul, seejärel vahepaus 1 nädal.

Ravi pembrolizumabi ja lenvatiniibiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või pembrolizumabi puhul maksimaalselt 24 kuud. Uuringuravi oli lubatud manustada ka pärast RECIST-i alusel määratletud haiguse progressiooni, kui uuringuarst leidis, et patsient saab sellest kliinilist kasu ning ravi oli talutav. Kokku 121 pembrolizumabi ja lenvatiniibiga ravitud patsienti 411-st (29%) jätkasid uuringuravi pärast RECIST-i alusel määratletud haiguse progressiooni. Progressioonijärgse ravi kestuse mediaan oli 2,8 kuud. Kasvajastaatust hinnati iga 8 nädala järel.

Uuringusse kaasati kokku 827 patsienti, kes randomiseeriti saama kas pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsiooni (n = 411) või uuringuarsti valikul doksorubitsiini (n = 306) või paklitakseeli (n = 110). Nende patsientide ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 65 aastat (vahemik: 30 kuni 86 aastat), 50% vanuses 65 või rohkem aastat; 61% valgenahalised, 21% asiaadid ja 4% mustanahalised; ECOG sooritusvõime staatus 0 (59%) või 1 (41%) ning 84% pMMR kasvajastaatusega ja 16% dMMR kasvajastaatusega. Histoloogilistest alatüüpidest olid esindatud endometrioidne kartsinoom (60%), seroosne (26%), selgerakuline kartsinoom (6%), segatüüpi (5%) ja teised (3%). Kõik 827 patsienti olid eelnevalt saanud süsteemset ravi EC tõttu: 69% ühte, 28% kahte ning 3% kolme või enamat varasemat süsteemset ravi. 37% patsientidest said vaid ühte eelnevat neoadjuvant- või adjuvantravi.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS (hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel). Sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulus ORR, hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüsi ajal, mille jälgimisperioodi mediaan oli 11,4 kuud (vahemik: 0,3...26,9 kuud), näitas uuring statistiliselt olulist OS-i ja PFS-i paranemist. Eelnevalt kindlaksmääratud lõplikus OS-i analüüsis koos ligikaudu 16-kuulise täiendava jälgimisajaga pärast vaheanalüüsi (üldine jälgimisaja mediaan 14,7 kuud [vahemik: 0,3...43,0 kuud]) ei kasutatud mitmesuse suhtes kohandamist. Efektiivsustulemused MMR alarühmade alusel olid kooskõlas uuringu üldiste tulemustega. PFS-i, ORR-i ja ravivastuse kestuse tulemused vaheanalüüsi ajal ning OS-i tulemused lõpliku analüüsi ajal on kokku võetud tabelis 48. OS-i lõplike ja PFS-i vaheanalüüside Kaplani-Meieri kõverad on esitatud vastavalt joonistel 48 ja 49.

Tabel 48. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-775

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel lenvatiniib n = 411	Kemoteraapia* n = 416
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	276 (67%)	329 (79%)
Mediaan kuudes (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
PFS[§]		
Juhuga patsientide arv (%)	281 (68%)	286 (69%)
Mediaan kuudes (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr[§]		
ORR [§] % (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Täielik ravivastus	7%	3%
Osaline ravivastus	25%	12%
p-väärtus [¶]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus[§]		
Mediaan kuudes [#] (vahemik)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doksorubitsiin või paklitakseel

† Põhineb stratifitseeritud Coxi regressioonimudelil

‡ Lõpliku analüüsi ühepoolne nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil. OS-i eelnevalt määratletud vaheanalüüsil jälgimisperioodi mediaaniga 11,4 kuud (vahemik: 0,3...26,9 kuud) saavutati OS-i statistiliselt oluline paremus võrreldes pembrolizumabi ja lenvatiniibi ning kemoteraapia kombinatsiooniga (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75] p-väärtus < 0,0001)

§ Eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal

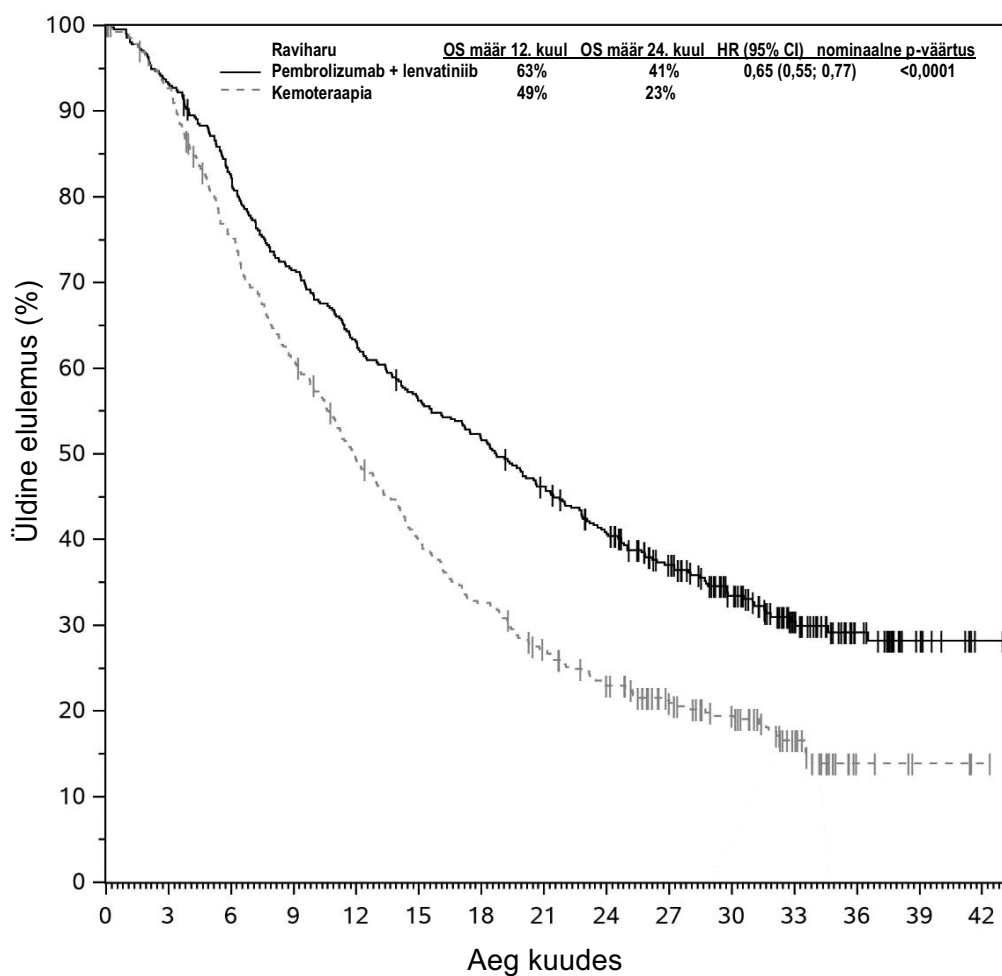
¶ Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

§ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus, mis oli kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

¶ Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil stratifitseerimisel MMR staatuse, ECOG sooritusvõime staatuse, geograafilise piirkonna ja vaagnapiirkonna kiiritusravi anamneesi järgi

Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul

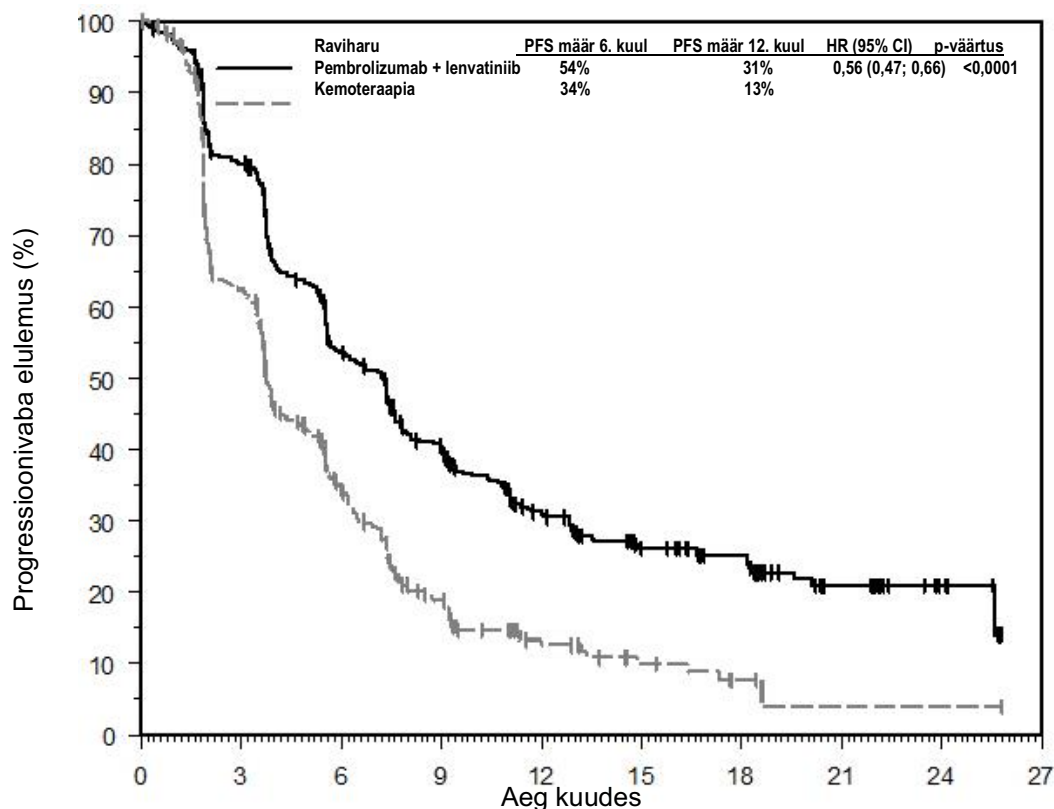
Joonis 48. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-775 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 49. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-775 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + lenvatinib:

Kemoterapia:

411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Emakakaelavähk

KEYNOTE-A18: kontrolliga kemoradioterapia kombinatsioonravi uuring lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis tsisplatiini ning väliskirgusravi (*external beam radiation therapy*, EBRT) ja sellele järgneva brahhüteraapiaga (*brachytherapy*, BT) hinnati uuringus KEYNOTE-A18, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 1060-l lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähiga patsiendil, kes ei olnud varem saanud emakakaelavähi raviks lõplikku kirurgilist, kiiritus- ega süsteemset ravi. 601 patsiendil oli FIGO (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) 2014 III...IVA staadiumi kasvaja (kasvaja haarab tupe alumist osa koos levikuga väikevaagna külgselja või ilma; või hüdronefroos/mittefunktsioneeriv neer; või levik kõrvalasuvatesse vaagnaelunditesse) kas koos lümfisõlmedesse levinud haigusega või ilma ja 459 patsiendil oli FIGO 2014 IB2...IIB staadiumi kasvaja (kasvajakolded >4 cm või kliiniliselt nähtavad kolded, mis on levinud emakast edasi, kuid ei ole tunginud vaagnaseina ega tupe alumisse kolmandikku) koos lümfisõlmedesse levinud haigusega. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasisid immunosupressiooni. Randomiseerimine stratifitseeriti plaanitava EBRT tüübi (intensiivsusemoduleeritud kiiritusravi [*Intensity-modulated radiation therapy*, IMRT] või mahtmoduleeritud kiiritusravi [*volumetric modulated arc therapy*, VMAT] vs. mitte-IMRT ja mitte-VMAT), sõeluuringu ajal tuvastatud emakakaelavähi staadiumi (FIGO 2014 IB2...IIB staadium vs. III...IVA staadium) ja plaanitava radioterapia kogudoosi ([EBRT + BT doos] < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy ekvivalentse annusena [*equivalent dose*, EQD2]) alusel. Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte kahest raviharust:

- Pembrolizumab 200 mg i.v. iga 3 nädala järel (5 tsükli) samaaegselt tsisplatiiniga annuses 40 mg/m² i.v. üks kord nädalas (5 tsükli, valikuliselt võis manustada kuuenda infusiooni

vastavalt kohalikule ravipraktikale) ja radioteraapia (EBRT ja seejärel BT), millele järgnes pembrolizumab 400 mg i.v. iga 6 nädala järel (15 tsükli).

- Platseebo i.v. iga 3 nädala järel (5 tsükli) samaaegselt tsisplatiiniga annuses 40 mg/m² i.v. üks kord nädalas (5 tsükli, valikuliselt võis manustada kuuenda infusiooni vastavalt kohalikule ravipraktikale) ja radioteraapia (EBRT ja seejärel BT), millele järgnes platseebo i.v. iga 6 nädala järel (15 tsükli).

Ravi jätkati kuni uurija poolt RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Kasvaja staatust hinnati esimesel kahel aastal iga 12 nädala järel, kolmandal aastal iga 24 nädala järel ja edaspidi üks kord aastas.

Uuringusse KEYNOTE-A18 kaasatud FIGO 2014 III...IVA staadiumi haigusega 601 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 51 aastat (vahemik: 22 kuni 87), 16% vanuses 65 või enam aastat; 36% valgenahalised, 1% mustanahalised, 34% asiaadid, 38% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 68%-l ECOG sooritusvõime staatus 0 ja 32%-l ECOG sooritusvõime staatus 1; 93%-l CPS ≥ 1 ; 71%-l oli väikevaagna ja/või paraaortaalse lümfisõlme(de) leid, 29%-l ei esinenud väikevaagna ega paraaortaalseid lümfisõlmi, 86% said IMRT või VMAT EBRT ravi, 90% ≥ 70 Gy (EQD2). Kaheksakümne neljal protsendil oli lamerakuline kartsinoom ja 16%-l mitte-lamerakuline histoloogia.

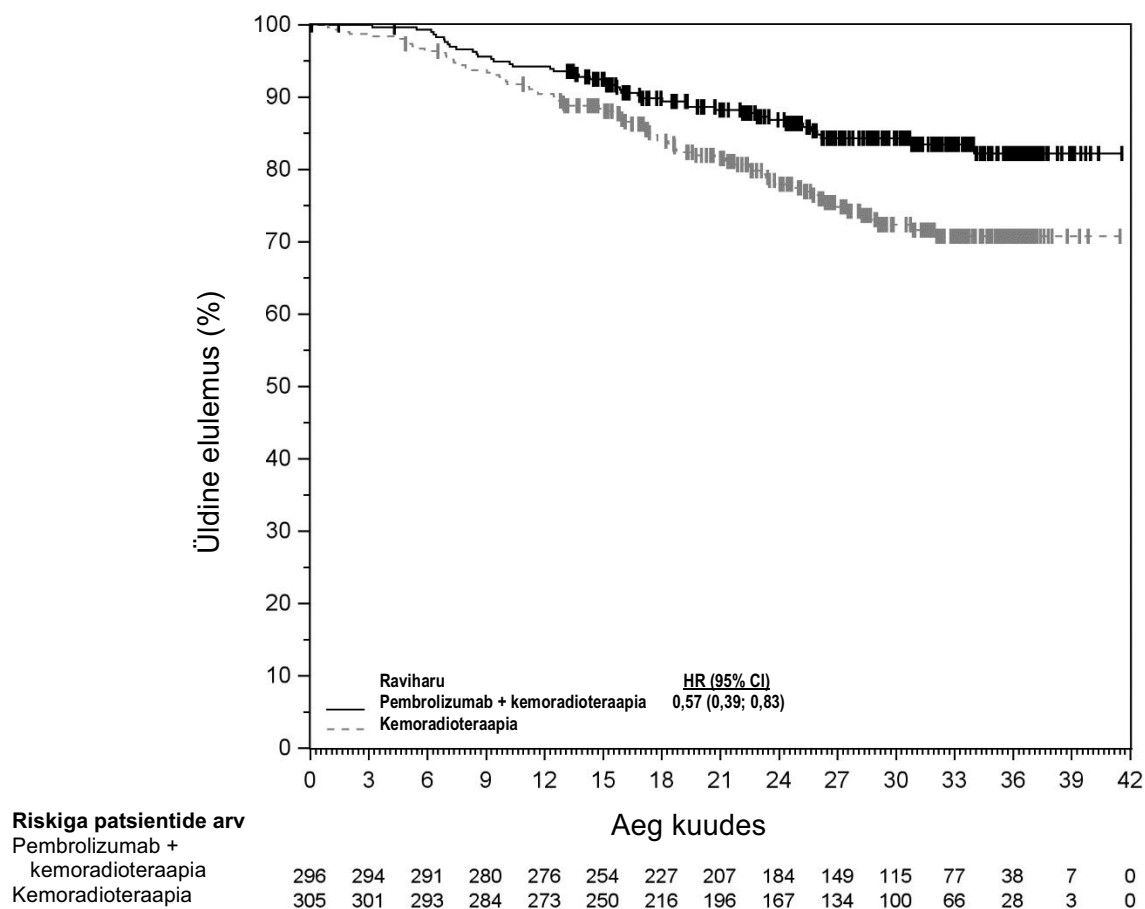
Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS (uurija hinnang RECIST v1.1 alusel või histopatoloogiliselt kinnitatud) ja OS. Uuringus tõestati statistiliselt olulist PFS-i paranemist [0,70 (95% CI 0,55; 0,89; p-väärtus 0,0020)] esimeses eelnevalt määratletud vaheanalüüsis ja OS-i paranemist [0,67 (95% CI 0,50; 0,90; p-väärtus 0,0040)] teises eelnevalt määratletud vaheanalüüsis pembrolizumabi ja kemoradioteraapia harusse randomiseeritud patsientide kogupopulatsioonis võrreldes platseebo ja kemoradioteraapiaga. Tabelis 49 on kokku võetud põhilised efektiivsuse näitajad FIGO 2014 III...IVA staadiumi haigusega patsientidel teise eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal jälgimisperioodi mediaaniga 26,6 kuud (vahemik: 0,9...41,7 kuud). Sellel analüüsil põhinevad OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad FIGO 2014 III...IVA staadiumi haigusega patsientidel on esitatud vastavalt joonistel 50 ja 51.

Tabel 49. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-A18 FIGO 2014 III...IVA staadiumi emakakaelavähiga patsientidel

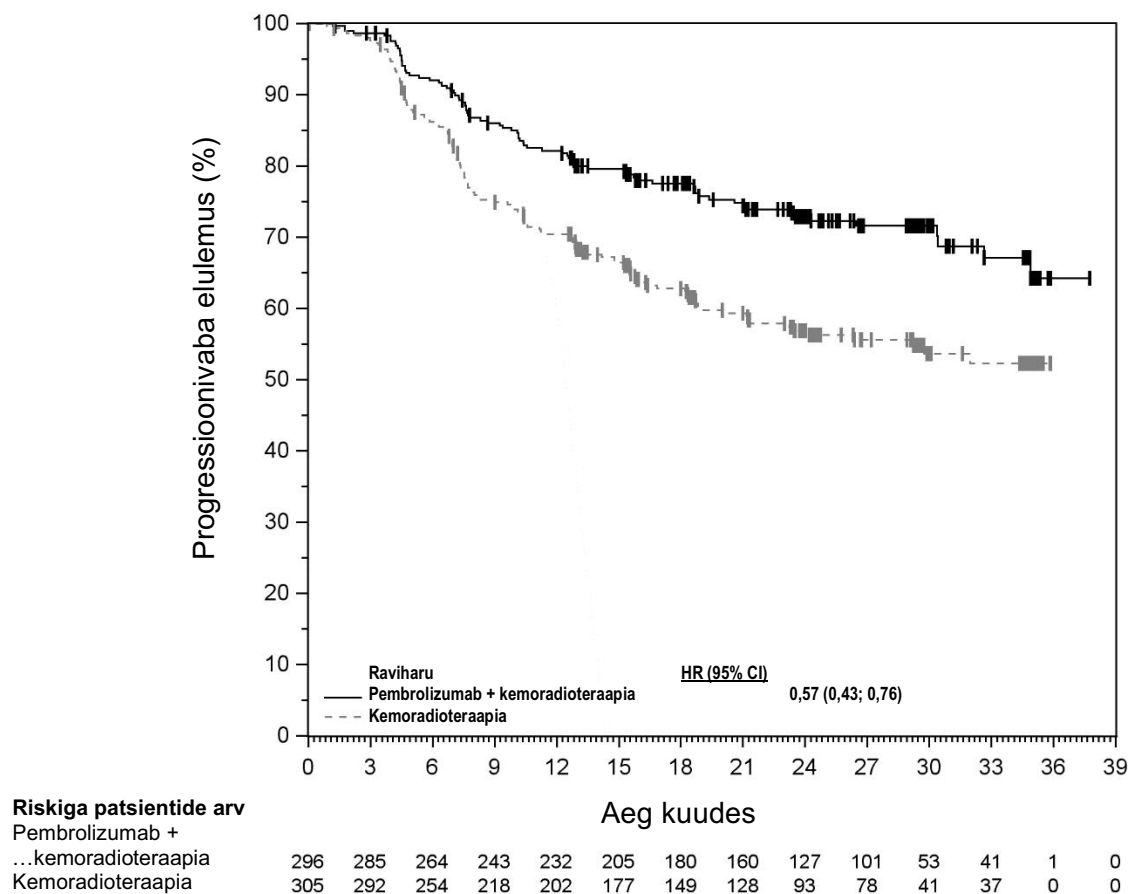
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel ja 400 mg iga 6 nädala järel koos kemoradioteraapiaga n = 296	Platseebo koos kemoteraapiaga n = 305
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	43 (15%)	73 (24%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS uurija hinnangul		
Juhuga patsientide arv (%)	79 (27%)	125 (41%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (26,3; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	

* Põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil
NR = ei saanud

Joonis 50. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-A18 FIGO 2014 III...IVA staadiumi emakakaelavähiga patsientidel



Joonis 51. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-A18 FIGO 2014 III...IVA staadiumi emakakaelavähiga patsientidel



KEYNOTE-826: kontrolliga kombinatsioonravi uuring persisteeriva, retsidgeerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või paklitakseeli ja karboplatiiniga, koos bevatsizumabiga või ilma, hinnati uuringus KEYNOTE-826, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 617-l persisteeriva, retsidgeerunud või esimese rea metastaatilise emakakaelavähiga patsiendil, kes ei olnud saanud kemoteraapiat, välja arvatud juhul kui seda kasutati samaaegselt radiosensibiliseeriva ainega. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasisid immunosupressiooni. Randomiseerimine stratifitseeriti metastaatilise staatuse alusel algse diagnoosi ajal, uurija otsuse järgi kasutada bevatsizumabi ning PD-L1 staatuse järgi (CPS < 1 vs. CPS 1 kuni < 10 vs. CPS ≥ 10).

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte kahest ravirühmast:

- 1. ravirühm: 200 mg pembrolizumabi pluss kemoteraapia, koos bevatsizumabiga või ilma
- 2. ravirühm: platseebo pluss kemoteraapia, koos bevatsizumabiga või ilma

Uurija valis enne randomiseerimist ühe järgnevast neljast raviskeemist:

1. Paklitakseel 175 mg/m² + tsisplatiin 50 mg/m²
2. Paklitakseel 175 mg/m² + tsisplatiin 50 mg/m² + bevatsizumab 15 mg/kg
3. Paklitakseel 175 mg/m² + karboplatiin AUC 5 mg/ml/min
4. Paklitakseel 175 mg/m² + karboplatiin AUC 5 mg/ml/min + bevatsizumab 15 mg/kg

Kõiki uuringuravimeid manustati intravenoosse infusioonina. Kõiki uuringuravisid manustati iga 3-nädalase ravitsükli esimesel päeval. Tsisplatiini võidi manustada iga 3-nädalase ravitsükli 2. päeval. Bevatsizumabi kasutamise üle otsustas uurija enne randomiseerimist. Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi oli lubatud manustada pärast RECIST-i alusel määratletud haiguse progressiooni, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai uurija hinnangul sellest kliinilist kasu. Kasvaja staatust hinnati 9. nädalal ja seejärel esimesel aastal iga 9 nädala järel ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Kokku 617 kaasatud patsiendist 548 patsiendil (89%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 uuringumeetodi PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit alusel. Neist 548 kaasatud patsiendist, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1, randomiseeriti 273 patsienti saama ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga ja koos bevatsizumabiga või ilma ning 275 patsienti randomiseeriti saama platseebot kombinatsioonis kemoterapiaga ja koos bevatsizumabiga või ilma. Nende 548 patsiendi ravigeelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 51 aastat (vahemik: 22...82), 16% vanuses 65 või enam aastat; 59% euroopiidsest rassist, 18% asiaadid ja 1% mustanahalised; 37% hispaania või ladina-ameerika päritolu; vastavalt 56% ja 43% ECOG sooritusvõime staatusega 0 või 1; 63% said bevatsizumabi uuringuravina; 21%-l oli adenokartsinoomi ja 5%-l adenolamerakuline histoloogiline leid; persisteriva või retsidiveeruva haigusega patsientidest (koos kaugmetastaasidega või ilma) oli 39% saanud eelnevalt ainult kemoradioterapiat ja 17% eelnevat kemoradioterapiat koos kirurgilise raviga.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS uurija hinnangul RECIST v1.1 alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus uurija hinnangul RECIST v1.1 alusel. Eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal näidati uuringus statistiliselt olulist OS-i (HR 0,64; 95% CI 0,50; 0,81; p-väärtus = 0,0001) ja PFS-i (HR 0,62; 95% CI 0,50; 0,77; p-väärtus < 0,0001) paranemist patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 ja kes randomiseeriti saama pembrolizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga, koos bevatsizumabiga või ilma, võrreldes platseeboga kombinatsioonis kemoterapiaga, koos bevatsizumabiga või ilma. Uuringus näidati ka statistiliselt olulist OS-i ja PFS-i paranemist kogu populatsiooni lõikes. Tabelis 50 on kokku võetud põhilised efektiivsusemõõdikud uuringus KEYNOTE-826 lõpliku analüüsi ajal jälgimisperioodi mediaaniga 21,3 kuud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 . Lõplikul analüüsil põhinevad OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 52 ja 53.

Tabel 50. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-826 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 273	Platseebo pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 275
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	153 (56%)	201 (73%)
Mediaan kuudes (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	171 (63%)	220 (80%)
Mediaan kuudes (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [¶] % (95% CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Täielik ravivastus	26%	15%
Osaline ravivastus	43%	36%
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% kestusega ≥ 12 kuud [#]	56	45
% kestusega ≥ 24 kuud [#]	48	30

* Kemoterapia (paklitakseel ja tsiplatiin või paklitakseel ja karboplatiin)

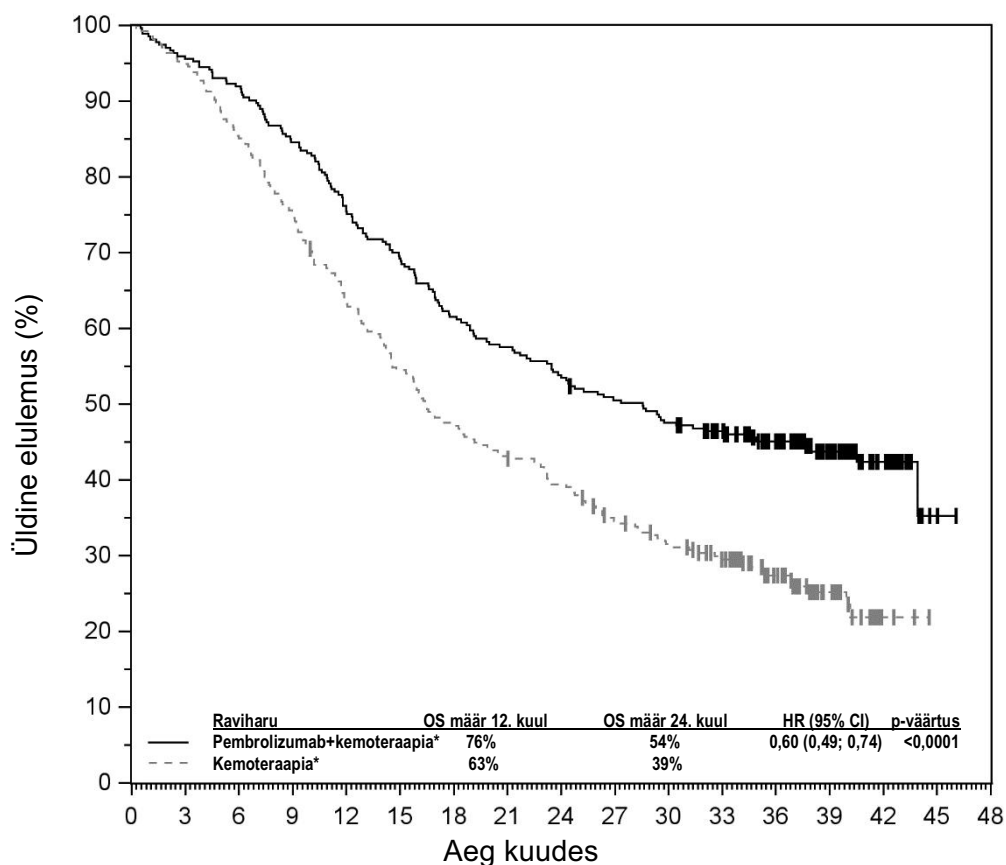
[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[¶] Ravivastus: parim objektiivne ravivastus, st kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

[#] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

Joonis 52. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-826 PD-L1 ekspressiooniga (CPS $\geq$ 1) patsientidel

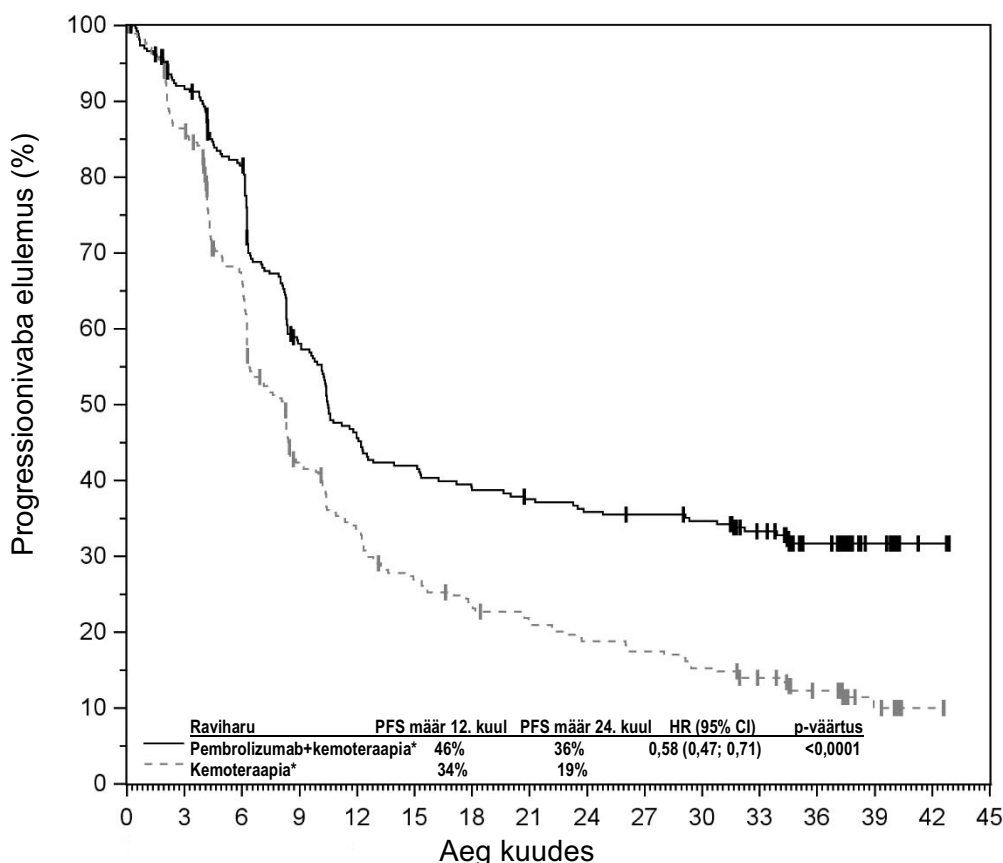


Riskiga patsientide arv

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

* Kemoterapia (paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja karboplatiin) koos bevatsizumabiga või ilma

Joonis 53. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-826 PD-L1 ekspressiooniga (CPS ≥ 1) patsientidel



Riskiga patsientide arv

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

* Kemoterapia (paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja karboplatiin) koos bevatsizumabiga või ilma

Mao või mao-söögitoru ühenduskoha (gastro-oesophageal junction, GEJ) adenokartsinoom KEYNOTE-811: kontrolliga kombinatsioonravi uuring lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga patsientidel, kes ei ole varem ravi saanud

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis trastuzumabi pluss fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava kemoterapiaga hinnati uuringus KEYNOTE-811, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 698-l HER2-positiivse kaugelearenenud mao või GEJ adenokartsinoomiga patsiendil sõltumata PD-L1 ekspressiooni staatusest, kes ei olnud varem saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasisid immunosupressiooni.

Randomiseerimine stratifitseeriti PD-L1 staatuse (CPS ≥ 1 või < 1), kemoterapia raviskeemi (5-FU pluss tsisplatiin [FP] või kapetsitabiin pluss oksaliplatiin [CAPOX])) ja geograafilise piirkonna (Euroopa/Iisrael/Põhja-Ameerika/Austraalia, Aasia või ülejäänud maailm) järgi. Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest ravirühmadest; kõiki uuringuravimeid, välja arvatud suukaudset kapetsitabiini manustati intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel manustatava ravitsükliina:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg esimese infusioonina ja 6 mg/kg järgmiste tsükliate ajal, seejärel uurija valikul kemoterapia kombinatsioon: tsisplatiin 80 mg/m² kuni 6 tsükli ja 5-FU 800 mg/m² ööpäevas 5 päeva (FP) või oksaliplatiin 130 mg/m² kuni 6...8 tsükli ja kapetsitabiin 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva (CAPOX). Pembrolizumabi manustati enne trastuzumabi ja kemoterapiat iga tsükli 1. päeval.

- Platseebo, trastuzumab 8 mg/kg esimese infusioonina ja 6 mg/kg järgmiste tsüklite ajal, seejärel uurija valikul kemoterapia kombinatsioon: tsisplatiin 80 mg/m² kuni 6 tsüklit ja 5-FU 800 mg/m²/ööpäevas 5 päeva (FP) või oksaliplatiin 130 mg/m² kuni 6...8 tsüklit ja kapeptsitabiin 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva (CAPOX). Platseebot manustati enne trastuzumabi ja kemoterapiat iga tsükli 1. päeval.

Ravi pembrolizumabi, trastuzumabi ja kemoterapiaga või platseebo, trastuzumabi ja kemoterapiaga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud. Kasvajastaatust hinnati iga 6 nädala järel.

Kokku 698-st uuringus KEYNOTE-811 randomiseeritud patsiendist 594 patsiendil (85%) olid kasvaja, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 uuringumeetodi PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit alusel. Nende 594 patsiendi, kelle kasvaja ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , ravigeelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (vahemik: 19...85), 43% vanuses 65 või enam aastat; 80% mehed; 63% europiidsest rassist, 33% asiaadid ja 0,7% mustanahalised; 42% ECOG sooritusvõime staatusega 0 ja 58% ECOG sooritusvõime staatusega 1. Üheksakümne kaheksal protsendil patsientidest oli metastaatiline haigus (IV staadium) ja 2%-l oli lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritav haigus. Üheksakümne viiel protsendil (n = 562) olid kasvaja, mis ei olnud MSI H, 1%-l (n = 8) olid kasvaja, mis olid MSI H, ja 4%-l (n = 24) oli staatus teadmata. Kaheksakümmend viis protsenti patsientidest said CAPOX skeemi.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid RECIST 1.1 alusel määratletud ja BICR käigus kinnitatud PFS ning OS. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid RECIST 1.1 alusel määratletud ja BICR käigus kinnitatud ORR ja DoR.

Kogu populatsiooni teise vaheanalüüsi ajal näidati uuringus statistiliselt olulist PFS-i paranemist (HR 0,72; 95% CI 0,60; 0,87; p-väärtus 0,0002) patsientidel, kes randomiseeriti pembrolizumabi ning trastuzumabi ja kemoterapia kombinatsiooni rühma võrreldes platseebo ning trastuzumabi ja kemoterapia kombinatsiooniga. Selle vaheanalüüsi ajal ei esinenud OS-i statistiliselt olulisi erinevusi. Jälgimisaja mediaan oli 15,4 kuud (vahemik: 0,3...41,6 kuud). Esimese vaheanalüüsi ajal, mis viidi läbi esimese 264 üldpopulatsioonis randomiseeritud patsiendiga (133 patsienti pembrolizumabi ja 131 platseebo harus), täheldati ORR-i statistiliselt olulist paranemist (74,4% vs. 51,9%, mis näitab 22,7% ORR-i erinevust [95%CI: 11,2; 33,7]; p-väärtus 0,00006).

Tabelis 51 on kokku võetud põhilised efektiivsustulemused teise vaheanalüüsi ajal eelnevalt määratletud alamrühmas patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , ning PFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 54 ja 55.

Tabel 51. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-811 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab trastuzumab ja kemoteraapia n = 298	Platseebo trastuzumab ja kemoteraapia n = 296
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	199 (67%)	215 (73%)
Mediaan kuudes (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-väärtus†	0,0001	
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	167 (56%)	183 (62%)
Mediaan kuudes (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-väärtus†	0,0143	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR‡% (95% CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Täielik ravivastus	14%	10%
Osaline ravivastus	59%	49%
p-väärtus#	0,00008	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% kestusega $\geq$ 6 kuud¶	75%	67%
% kestusega $\geq$ 12 kuud¶	49%	41%

* Põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil

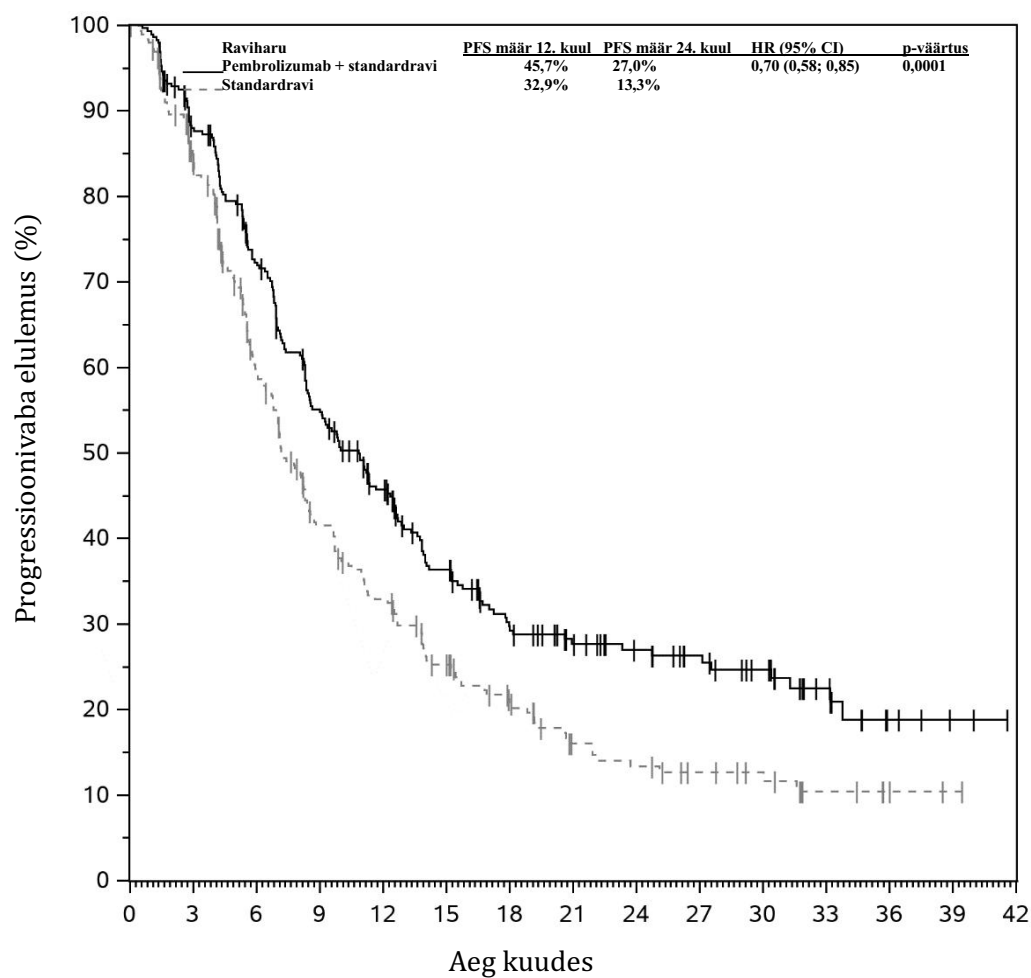
† Nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseerimata logaritmilisel astaktestil; puuduvad ametlikud uuringud patsientidega, kelle kasvaja ekspresseerivad PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

‡ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus on kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

Nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseerimata Miettineni ja Nurminen meetodil; puuduvad ametlikud uuringud patsientidega, kelle kasvaja ekspresseerivad PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

¶ Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

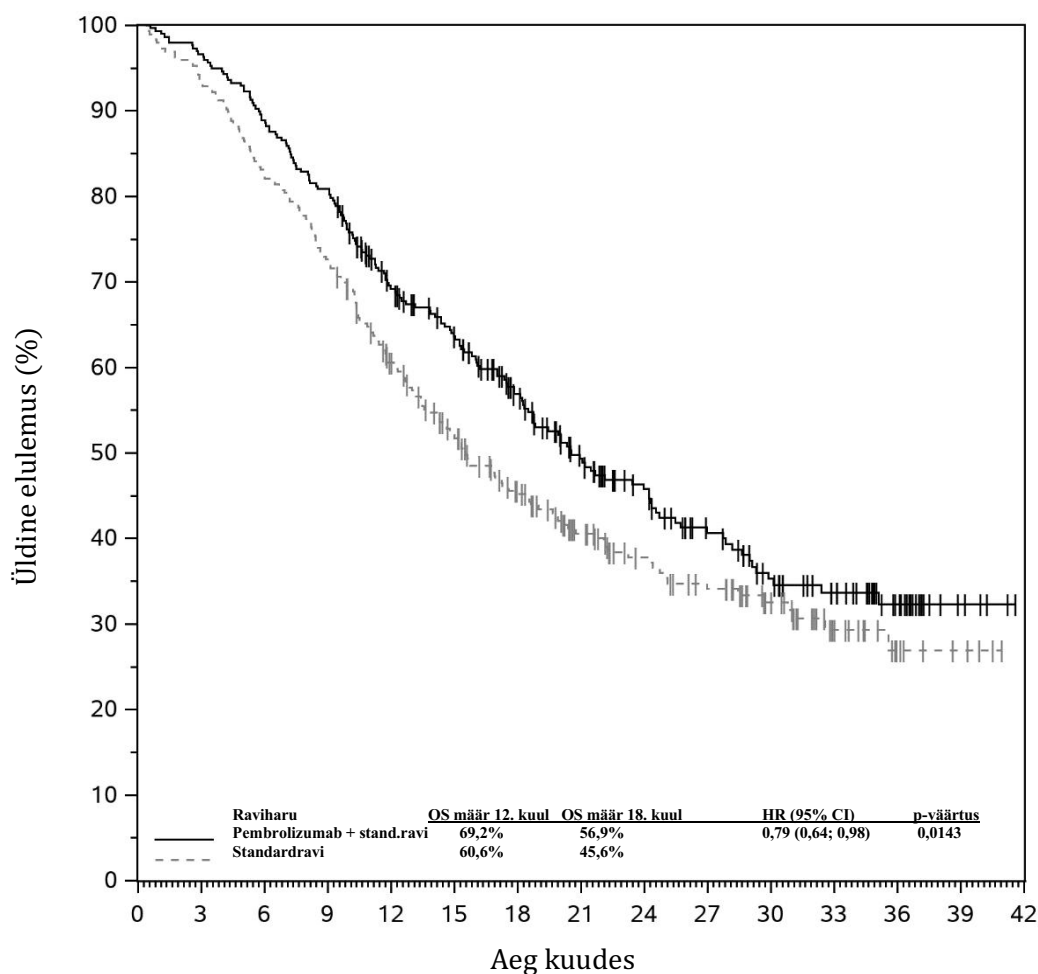
Joonis 54. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-811 PD-L1 ekspressiooniga (CPS $\geq$ 1) patsientidel



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + standardravi	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
Standardravi	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

Joonis 55. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-811 PD-L1 ekspressiooniga (CPS ≥ 1) patsientidel



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + stand.ravi	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
Standardravi	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: kontrolliga kombinatsioonravi uuring lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga patsientidel, kes ei ole varem ravi saanud

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platiinat sisaldava kemoteraapiaga hinnati uuringus KEYNOTE-859, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 1579-l HER2-negatiivse kaugelearenenud mao või GEJ adenokartsinoomiga patsiendil, sõltumata PD-L1 ekspressiooni staatusest, kes ei olnud varem saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi. Eelnev neoadjuvantne ja/või adjuvantne ravi oli lubatud, kui see oli lõppenud vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasis immunosupressiooni, või patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ravi immuunsüsteemi kontrollpunkti inhibiitoritega.

Randomiseerimine stratifitseeriti PD-L1 staatuse (CPS ≥ 1 või < 1), kemoteraapia raviskeemi (5-FU pluss tsisplatiin [FP] või kapetsitabiin pluss oksaliplatiin [CAPOX]) ja geograafilise piirkonna (Euroopa/Iisrael/Põhja-Ameerika/Austraalia, Aasia või ülejäänud maailm) järgi.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest ravirühmadest; kõiki uuringuravimeid, välja arvatud suukaudset kapetsitabiini, manustati intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel manustatava ravitsükliks:

- Pembrolizumab 200 mg, uurija valikul kemoterapia kombinatsioon: tsisplatiin 80 mg/m² ja 5-FU 800 mg/m² ööpäevas 5 päeva (FP) või oksaliplatiin 130 mg/m² ja kapetsitabiin 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva (CAPOX) kuni 35 tsükli. Tsisplatiini või oksaliplatiini ravi kestus võis olla piiratud 6 tsükliga vastavalt kohaliku riigi ravijuhenditele. Pembrolizumabi manustati enne kemoterapiat iga tsükli 1. päeval.
- Platseebo, uurija valikul kemoterapia kombinatsioon: tsisplatiin 80 mg/m² ja 5-FU 800 mg/m² ööpäevas 5 päeva (FP) või oksaliplatiin 130 mg/m² ja kapetsitabiin 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva (CAPOX) kuni 35 tsükli. Tsisplatiini või oksaliplatiini ravi kestus võis olla piiratud 6 tsükliga vastavalt kohaliku riigi ravijuhenditele. Platseebot manustati enne kemoterapiat iga tsükli 1. päeval.

Ravi pembrolizumabi ja kemoterapiaga või platseebo ja kemoterapiaga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud. Kasvajastaatust hinnati iga 6 nädala järel.

Kokku 1579-st uuringus KEYNOTE-859 randomiseeritud patsiendist 1235 patsiendil (78%) olid kasvaja, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 uuringumeetodi PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit alusel. Nende 1235 patsiendi, kelle kasvaja ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 24...86), 40% vanuses 65 või enam aastat; 70,4% mehed; 55,5% euroopiidsest rassist; 33,1% asiadid; 36,5% ECOG sooritusvõime staatusega 0 ja 63,5% ECOG sooritusvõime staatusega 1. Üheksakümne kuuel protsendil patsientidest oli metastaatiline haigus (IV staadium) ja 4%-l oli lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritav haigus. Viiel protsendil (n = 66) olid kasvaja, mis olid MSI-H. Kaheksakümmend kuus protsenti patsientidest said CAPOX skeemi.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid RECIST 1.1 alusel määratletud ja BICR käigus kinnitatud PFS, ORR ja DOR.

Uuring näitas statistiliselt olulist OS-i (HR 0,78; 95% CI 0,70; 0,87; p-väärtus < 0,0001), PFS-i (HR 0,76; 95% CI 0,67; 0,85; p-väärtus < 0,0001) ja ORR-i (51% [95% CI 47,7; 54,8] vs. 42% [95% CI 38,5; 45,5]; p-väärtus 0,00009) paranemist patsientidel, kes randomiseeriti üldpopulatsioonist pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni rühma, võrreldes platseebo ja kemoterapia kombinatsiooniga. Jälgimisaja mediaan oli 12 kuud (vahemik: 0,1...45,9 kuud). Tabelis 52 on kokku võetud põhilised efektiivsustulemused eelnevalt määratletud alamrühmas patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , ning OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 56 ja 57.

Tabel 52. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-859 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab, fluoropürimidiini ja plaatinat sisaldav kemoterapia n = 618	Platseebo, fluoropürimidiini ja plaatinat sisaldav kemoterapia n = 617
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	464 (75%)	526 (85%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Riskitiheduste suhe† (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-väärtus‡	< 0,0001	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	443 (72%)	483 (78%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Riskitiheduste suhe† (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-väärtus‡	< 0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR§ (95% CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Täielik ravivastus	10%	6%
Osaline ravivastus	42%	37%
p-väärtus¶	0,00041	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes* (vahemik)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% kestusega $\geq$ 12 kuud*	41%	26%

* Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

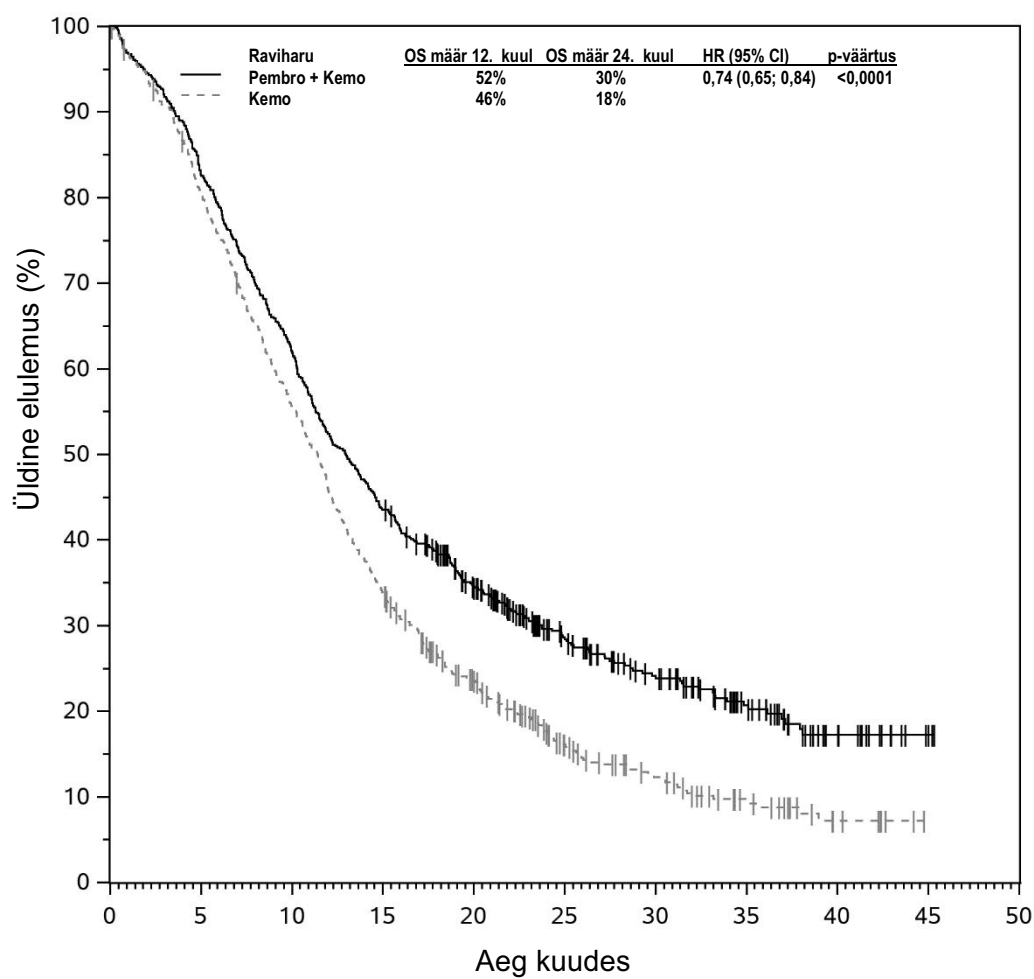
† Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

‡ Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

§ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus on kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

¶ Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodil

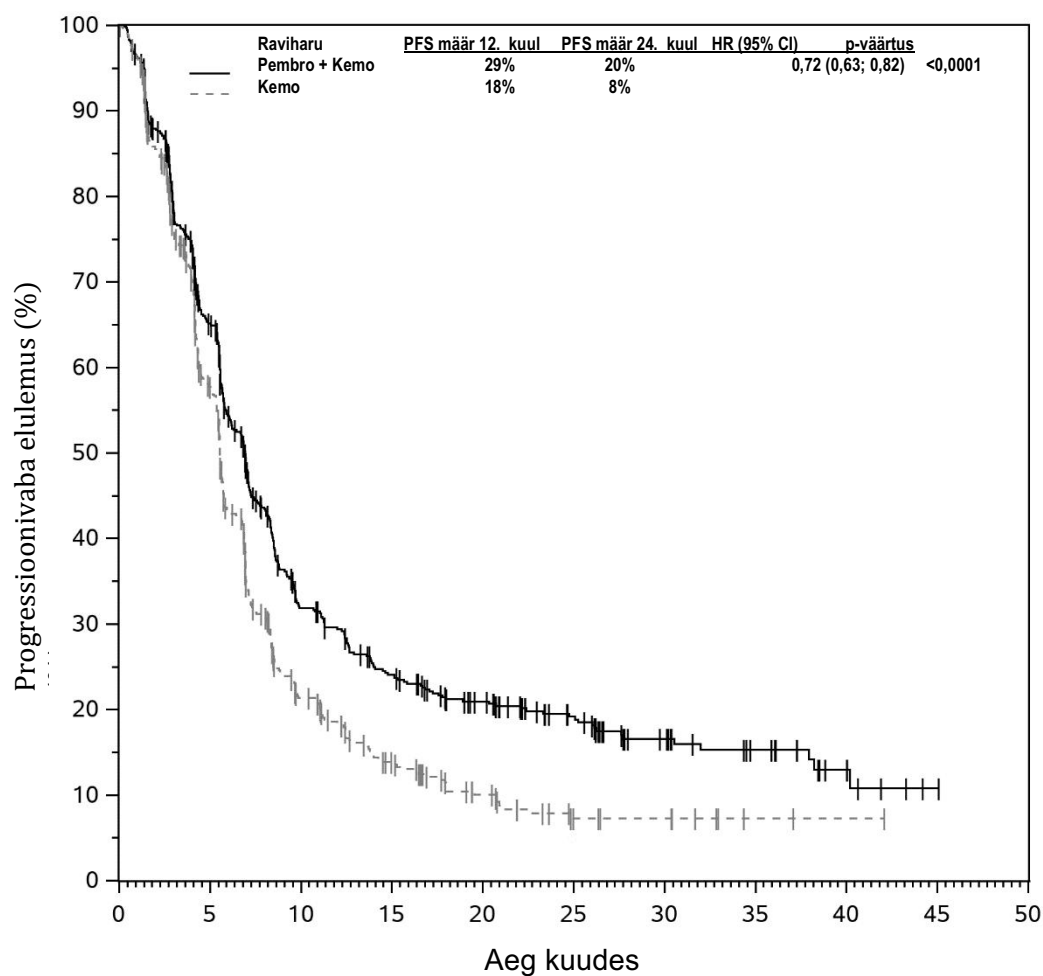
**Joonis 56. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus
KEYNOTE-859 PD-L1 ekspressiooniga (CPS ≥ 1) patsientidel**



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 57. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-859 PD-L1 ekspressiooniga (CPS ≥ 1) patsientidel



Riskiga patsientide arv

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

Uuringus KEYNOTE-859 viidi läbi analüüs patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 kuni < 10 või CPS ≥ 10 mõlemas raviharus (vt tabel 53).

Tabel 53. Efektiivsustulemused vastavalt PD-L1 ekspresseerimisele uuringus KEYNOTE-859

Tulemus-näitaja	Pembrolizumabi kombinatsioonravi n = 337	Kemoterapia n = 345	Pembrolizumabi kombinatsioonravi n = 279	Kemoterapia n = 272
	CPS ≥ 1 kuni < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
PFS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (95% CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga) põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil

† Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga) põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

§ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus on kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

Sapiteede kartsinoom

KEYNOTE-966: kontrolliga kombinatsioonravi uuring lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise BTC-ga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga hinnati uuringus KEYNOTE-966, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 1069-l lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise BTC-ga patsiendil, kes ei olnud varem saanud kaugelearenenud haiguse süsteemset ravi. Patsiendid kaasati sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest. Patsientide kaasamise kriteeriumiks olid aktsepteeritav seerumi bilirubiinisaldus ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ või direkte bilirubiin $\leq \text{ULN}$ osalejatel, kelle üldbilirubiini sisaldus oli $> 1,5 \times \text{ULN}$) ja mis tahes kliiniliselt olulise sapiobstruktsiooni lahenemine enne randomiseerimist. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasisid immunosupressiooni. Randomiseerimine stratifitseeriti geograafilise piirkonna (Aasia või mitte-Aasia), lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse ning lähtekoha (sapipõis, intra- või ekstrahepaatiline kolangiokartsinoom) järgi.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte kahest järgmisest ravirühmast:

- Pembrolizumab 200 mg 1. päeval pluss gemtsitabiin 1000 mg/m² ja tsisplatiin 25 mg/m² 1. päeval ja 8. päeval iga 3 nädala järel
- Platseebo 1. päeval pluss gemtsitabiin 1000 mg/m² ja tsisplatiin 25 mg/m² 1. päeval ja 8. päeval iga 3 nädala järel

Kõiki uuringuravimeid manustati intravenoosse infusiooni teel. Ravi jätkati kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini. Pembrolizumabi rühmas jätkati ravi maksimaalselt 35 tsüklit ehk ligikaudu 24 kuud. Tsisplatiini puhul oli lubatud manustada maksimaalselt 8 ravitsüklit ning gemtsitabiini puhul oli lubatud jätkata ravi pärast 8. tsüklit. Kasvajastaatust hinnati enne ravi alustamist ja seejärel iga 6 nädala järel kuni 54. nädalani ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Uuringupopulatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 23 kuni 85), 47% vanuses 65 aastat või vanemad; 52% mehed; 49% europiidsest rassist, 46% aasia päritolu; 46% ECOG sooritusvõime staatusega 0 ja 54% ECOG sooritusvõime staatusega 1; 31%-l patsientidest oli anamneesis B-hepatiidi infektsioon ja 3%-l oli anamneesis C-hepatiidi infektsioon.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS ja teised efektiivsuse mõõdikud olid PFS, ORR ja DOR hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Uuringus näidati statistiliselt olulist OS-i paranemist lõpliku analüüsi ajal pembrolizumabi ja kemoteeraapia kombinatsioonravi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseebo ja kemoteeraapia kombinatsiooniga. Tabelis 54 on kokku võetud põhilised efektiivsuse mõõdikud ning joonistel 58 ja 59 on kujutatud PFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad lõpliku analüüsi alusel jälgimisperioodi mediaaniga 11,6 kuud (vahemik: 0,2 kuni 37,5 kuud).

Tabel 54. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-966

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel ja gemtsitabiin/tsisplatiin n = 533	Platseebo ja gemtsitabiin/tsisplatiin n = 536
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	414 (78%)	443 (83%)
Mediaan kuudes (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-väärtus†	0,0034	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	428 (80%)	448 (84%)
Mediaan kuudes (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-väärtus‡	0,0171	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR% (95% CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)

Täielik ravivastus	2,6%	1,7%
Osaline ravivastus	26,6%	26,7%
p-väärtus ^a	0,3610	
Ravivastuse kestus^{§, ¶}		
Mediaan kuudes (vahemik)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% kestusega ≥ 6 kuud [¶]	65%	55%
% kestusega ≥ 12 kuud [¶]	38%	27%

* Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

† Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil. OS-i tulemus vastas eelnevalt määratletud ühepoolsele olulisuse tasemele 0,0200

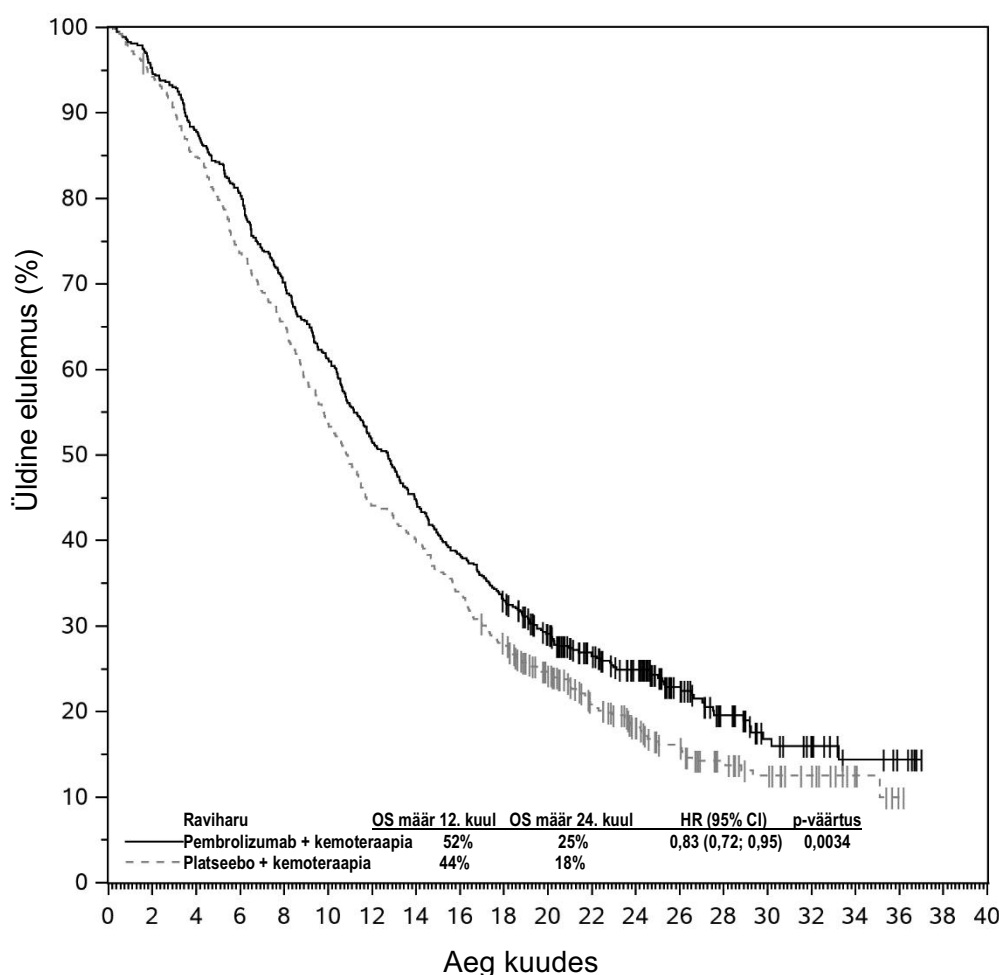
‡ Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil. PFS-i tulemus ei vastanud eelnevalt määratletud ühepoolsele olulisuse tasemele 0,0125

^a Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodil. ORR-i tulemus ei vastanud eelnevalt määratletud ühepoolsele olulisuse tasemele 0,0125

[§] Põhineb objektiivse ravivastusega patsientidel, kellel oli kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

[¶] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

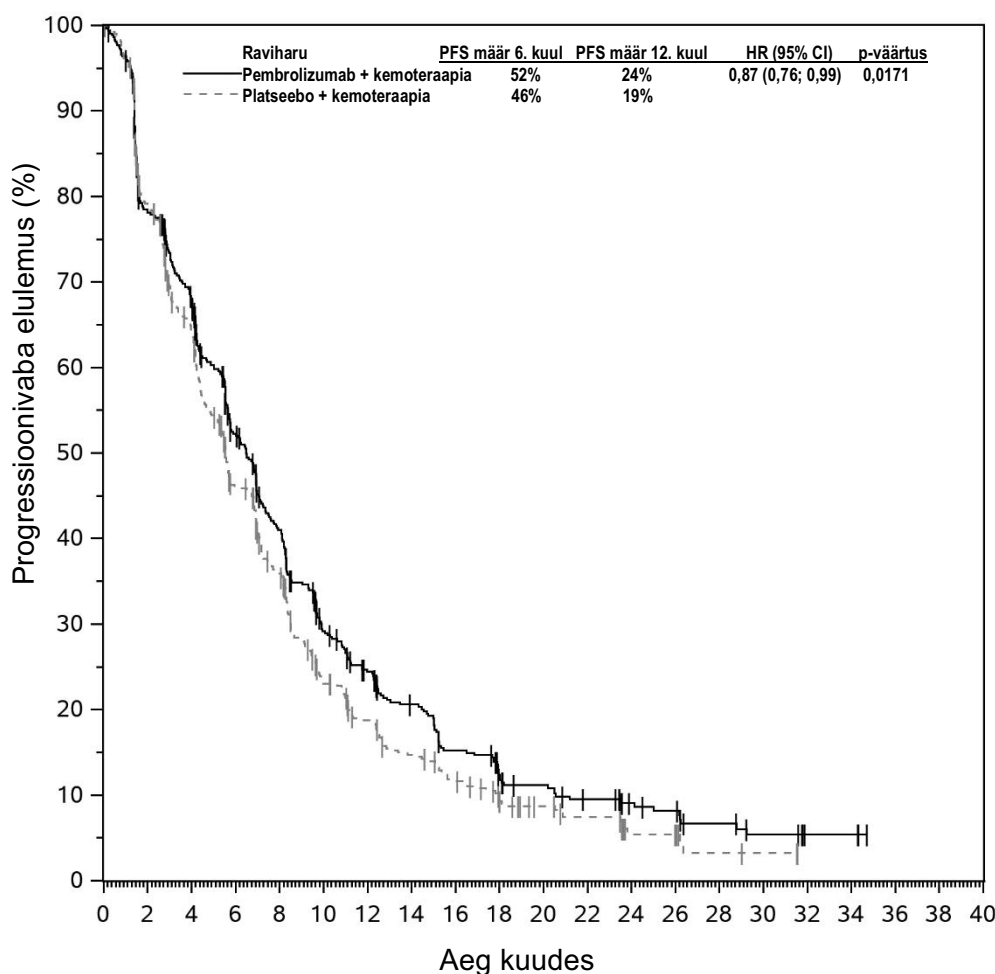
Joonis 58. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-966 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 59. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-966 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Eakad

Pembrolizumabi monoterapia korral ei täheldatud üldiselt erinevusi ohutuses ≥ 75 -aastastel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Põhinedes ≥ 75 -aastastelt patsientidelt saadud piiratud ohutusandmetel, on pembrolizumabi taluvus manustamisel kombinatsioonis kemoterapiaga ≥ 75 -aastastel patsientidel väiksem võrreldes nooremate patsientidega. ≥ 75 -aastaste patsientide efektiivsusandmeid iga näidustuse puhul vt palun vastavatest lõikudest.

Lapsed

Uuringus KEYNOTE-051 said 161 last (62 last vanuses 9 kuud kuni vähem kui 12 aastat ja 99 noorukit vanuses 12 aastat kuni 17 aastat), kellel oli kaugelearenenud melanoom või PD-L1 positiivne kaugelearenenud, retsidiiveerunud või refraktaarne soliidtuumor või lümfoom, pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Kõik patsiendid said mediaanselt 4 pembrolizumabi annust (vahemik: 1...35 annust), neist 138 patsienti (85,7%) said 2 või rohkem pembrolizumabi annust. Uuringusse kaasatud patsientidel esines 28 kasvajatüüpi põhidiagnooside järgi. Kõige sagedamad kasvajatüübid olid histoloogia alusel Hodgkini lümfoom (13,7%), multiformne glioblastoom (9,3%), neuroblastoom (6,2%), osteosarkoom (6,2%) ja melanoom (5,6%). 161 patsiendist 137-l oli kaasamisel soliidtuumor, 22-l Hodgkini lümfoom ja 2-l teised lümfoomid. Soliidtuumorite ja teiste lümfoomidega patsientidel oli ORR 5,8%, ühelgi patsiendil ei olnud täielikku ravivastust ja 8 patsiendil (5,8%) oli osaline ravivastus. Hodgkini lümfoomi rühma 11...17-aastastel patsientidel (n = 22) olid ravigeelsed näitajad järgmised: vanuse mediaan 15 aastat; 64% meessoost; 68% valgest rassist; 77%-l Lansky/Karnofsky skaala skoor 90...100 ja 23%-l 70...80.

Kaheksakümmend kuus protsenti oli varem saanud kahe või enama rea ravi ja 64%-l oli haiguse 3. või kõrgem staadium. Neil cHL-ga lastel oli BICR käigus vastavalt IWG 2007 kriteeriumitele hinnatud ORR 54,5%, 1 patsiendil (4,5%) oli täielik ravivastus ja 11 patsiendil (50,0%) oli osaline ravivastus ning Lugano 2014 kriteeriumite alusel hinnatud ORR oli 63,6%, 4 patsiendil (18,2%) oli täielik ravivastus ja 10 patsiendil (45,5%) oli osaline ravivastus. Melanoomiga noorukite kliiniliste uuringute andmed on väga piiratud ja efektiivsuse hindamiseks ekstrapoleeriti täiskasvanute andmeid. Viiest kaugelearenenud melanoomiga noorukist, keda raviti uuringus KEYNOTE-051, ei esinenud ühelgi patsiendil täielikku ega osalist ravivastust ning stabiilne haigus oli ühel patsiendil.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada pembrolizumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Hodgkini lümfoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pembrolizumabi farmakokineetikat uuriti 2993-l metastaatilise või mitteresetseeritava melanoomi, NSCLC või kartsinoomiga patsiendil, kes said annuseid vahemikus 1...10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel, 2...10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel või 200 mg iga 3 nädala järel.

Imendumine

Pembrolizumabi manustatakse veenisiseselt ja seetõttu on selle biosaadavus kohene ja täielik.

Jaotumine

Kooskõlas piiratud ekstravaskulaarse jaotumisega on pembrolizumabi jaotusruumala tasakaaluseisundis väike (ligikaudu 6,0 l; variatsioonikoefitsient (CV) 20%). Nagu on oodata antikeha puhul, ei seonu pembrolizumab spetsiifiliselt plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Pembrolizumab kataboliseerub mittespetsiifiliste radade kaudu, kliirensis metabolism ei osale.

Eritumine

Pembrolizumabi kliirens on ligikaudu 23% väiksem (geomeetriline keskmine, 195 ml/ööpäevas [CV%: 40%]) pärast maksimaalse muutuse saavutamist tasakaaluseisundis võrreldes esimese annusega (252 ml/ööpäevas [CV%: 37%]); seda kliirensi vähenemist aja jooksul ei peeta kliiniliselt oluliseks. Terminaalse poolväärtusaja geomeetriline keskmine väärtus (CV%) tasakaaluseisundis on 22 päeva (32%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pembrolizumabi ekspositsioon väljendatuna maksimaalse kontsentratsioonina (C_{max}) või kontsentratsioonikõvera aluse pindalana (AUC) suurenes efektiivses annusevahemikus proportsionaalselt annusega. Pembrolizumabi tasakaaluseisundi kontsentratsioon saabus 16 nädala jooksul ravimi korduval manustamisel iga 3 nädala järel raviskeemi alusel. Süsteemne kuhjumine oli 2,1-kordne. Tasakaaluseisundi minimaalsete manustamiseelsete kontsentratsioonide (C_{trough}) mediaanid olid ligikaudu 22 µg/ml annusega 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel ja 29 µg/ml annusega 200 mg iga 3 nädala järel. Annusega 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel oli kontsentratsioonikõvera aluse pindala mediaan tasakaaluseisundis 3 nädala jooksul ($AUC_{0...3}$ nädalat) 794 µg•ööpäevas/ml ja annusega 200 mg iga 3 nädala järel 1053 µg•ööpäevas/ml.

Pärast pembrolizumabi manustamist annuses 200 mg iga 3 nädala järel cHL patsientidele leiti, et C_{trough} väärtuse mediaan tasakaaluseisundis oli kuni 40% kõrgem võrreldes sellega, mida täheldati teist tüüpi kasvajat ravimisel sama annusega; minimaalsete manustamiseelsete kontsentratsioonide vahemik jäi siiski samaks. C_{max} mediaanväärtustes cHL ja teiste kasvajatüüpide puhul märkimisväärsed erinevusi ei esinenud. Tuginedes olemasolevatele ohutusandmetele cHL ja teiste kasvajatüüpide korral, ei oma need erinevused kliinilist tähtsust.

Patsientide erirühmad

Patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsidest hinnati erinevate kaasmuutujate mõju pembrolizumabi farmakokineetikale. Järgmistel teguritel ei olnud kliiniliselt olulist mõju pembrolizumabi kliirensile: vanus (vahemik: 15...94 aastat), sugu, rass, kerge või mõõdukas neerukahjustus, kerge või mõõdukas maksakahjustus ja kasvaja koormus. Kehakaalu seos kliirensiga toetab pembrolizumabi kasutamist kas fikseeritud annuses või kehakaalul põhinevates annustes, et oleks tagatud ekspositsiooni piisav ja ühtlane kontroll. Pembrolizumabi ekspositsioonid kehakaalupõhisel annustamisel 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel on lastel (≥ 3 ...17 aastat) võrreldavad täiskasvanutel sama annuse juures täheldatutega.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju pembrolizumabi kliirensile hinnati patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsidest kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Kerge või mõõduka neerukahjustuse ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide pembrolizumabi kliirensis ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole pembrolizumabi uuritud (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju pembrolizumabi kliirensile hinnati patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsidest kerge ja mõõduka maksakahjustusega (määratletud USA Riikliku Vähiinstituudi maksafunktsiooni häirete kriteeriumite alusel) patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Kerge või mõõduka maksakahjustuse ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide pembrolizumabi kliirensis ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole pembrolizumabi uuritud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pembrolizumabi ohutust hinnati 1-kuulises ja 6-kuulises korduvtoksilisuse uuringus *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati intravenoosselt annuseid 6, 40 või 200 mg/kg kehakaalu kohta üks kord nädalas 1-kuulises uuringus ja üks kord iga kahe nädala järel 6-kuulises uuringus, millele järgnes 4-kuuline ravivaba periood. Olulisi toksilisi toimeid ei täheldatud ja mittetäheldatav kahjuliku toime tase oli mõlemas uuringus ≥ 200 mg/kg kehakaalu kohta, mis andis vastavalt 19-kordse ja 94-kordse inimese ekspositsiooni annuste korral 10 mg/kg kehakaalu kohta ja 2 mg/kg kehakaalu kohta. NOAEL ületas 74-kordselt inimese ekspositsiooni annuse 200 mg korral.

Pembrolizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooniuuringuid läbi viidud. Arvatakse, et PD-1/PD-L1 rada osaleb loote suhtes tolerantsuse säilitamisel kogu raseduse jooksul. Raseduse hiiremudelites on näidatud, et PD-L1 signaaliülekanne blokeerimine on katkestanud tolerantsuse loote suhtes, mille tagajärjel on suurenenud loote kaotused.

Pembrolizumabiga ei ole fertiilsusuuringuid loomadel läbi viidud. 1-kuulises ja 6-kuulises korduvtoksilisuse uuringutes ahvidel ei olnud märkimisväärsed toimeid emaste ega isaste ahvide reproduktiivorganitele, kuid paljud loomad nendes uuringutes ei olnud suguküpsed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Sahharoos

Polüsorbaat 80 (E433)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Pärast infusioonilahuse manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 42 päeva jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või temperatuuril 23 °C kuni 27 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada.

Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 7 päeva temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, või 12 tundi toatemperatuuril, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Külmkapis säilitamisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

4 ml kontsentrati 10 ml I tüüpi selgest klaasist viaalis, millel on kaetud hall klorobutüülist või bromobutüülist punnkork ja alumiinumsulgur koos tumesinist värvi eemaldatava kattega, sisaldab 100 mg pembrolizumabi.

Pakendi suurus: üks või kaks viaali karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahuse valmistamine ja manustamine

- Ärge loksutage viaali.
- Laske viaalil soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C).
- Enne lahjendamist võib vedelikku sisaldav viaal olla külmikust väljas (temperatuuril kuni 25 °C) kuni 24 tundi.
- Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et ei esineks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Kontsentraat on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus. Nähtavate osakeste esinemisel tuleb viaal ära visata.
- Võtke vajalik kogus (kuni 4 ml (100 mg)) kontsentrati ja kandke lahus üle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või glükoosi 50 mg/ml (5%) sisaldavasse intravenoosse lahuse kotti, et valmistada lahjendatud lahus lõpliku kontsentratsiooniga vahemikus 1...10 mg/ml. Igas viaalis on täitemaht 0,25 ml (kokku on viaalis 4,25 ml kontsentrati), mis tagab 4 ml kontsentrati kättesaamise viaalist. Segage lahjendatud lahust õrnalt pöörates.
- Külmkapis säilitamisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini. Lahjendatud lahuses võib näha läbipaistvaid kuni valgeid valgulisi osakesi. Manustage infusioonilahus veenisiseselt 30 minuti jooksul kasutades steriilset mittepürogeenset madala valgusiduvusega 0,2...5 µm süsteemisest või lisafiltrit.

- Ärge manustage koos teiste ravimpreparaatidega sama infusioonisüsteemi kaudu.
- KEYTRUDA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Vialis alles jäänud ravim tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1024/002
EU/1/15/1024/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuli 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. märts 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KEYTRUDA 395 mg süstelahus

KEYTRUDA 790 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

KEYTRUDA 395 mg süstelahus

Üks 2,4 ml süstelahuse viaal sisaldab 395 mg pembrolizumabi.

KEYTRUDA 790 mg süstelahus

Üks 4,8 ml süstelahuse viaal sisaldab 790 mg pembrolizumabi.

Üks ml süstelahust sisaldab 165 mg pembrolizumabi.

Pembrolizumab on humaniseeritud monoklonaalne programmeeritud rakusurma-1 (*programmed cell death-1*, PD-1) vastane antikeha (IgG4/kapa isotüüp stabiliseeriva järjestuse muutusega Fc-regioonis), mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 ühes ml lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus, pH 5,3...5,9.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Melanoom

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud kauglearenenud (mitteresetseeritav või metastaatiline) melanoomiga täiskasvanute raviks.

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud IIB, IIC või III staadiumi melanoomiga täiskasvanute adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni (vt lõik 5.1).

Mitteväikerakk-kopsuvähk (*non-small cell lung carcinoma*, NSCLC)

Neoadjuvantravi KEYTRUDA ja platinat sisaldava keemiaravi kombinatsiooniga, millele järgneb adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga, on näidustatud resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on suur risk kasvaja retsidiivi tekkeks (valikukriteeriumid vt lõik 5.1).

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud adjuvantraviks mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanutele, kellel on suur risk retsidiivi tekkeks pärast kasvaja täielikku resektsiooni ja platiinapõhist keemiaravi (valikukriteeriumid vt lõik 5.1).

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud esimese rea ravina metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ning kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

KEYTRUDA kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud metastaatilise mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

KEYTRUDA kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on näidustatud metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea raviks täiskasvanutele.

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$ TPS-iga ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne KEYTRUDAgagi ravi alustamist olema saanud ka sihtmärkravi.

Pahaloomuline pleura mesoteliom (*malignant pleural mesothelioma*, MPM)

KEYTRUDA kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud mitteresetseeritava mitteepiteeloidse pahaloomulise pleura mesoteliomi esimese rea raviks täiskasvanutele.

Klassikaline Hodgkini lümfoom (cHL)

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud retsidiiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutele, kellel on ebaõnnestunud autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT, *autologous stem cell transplant*) või pärast vähemalt kahte eelnevat ravi, kui ASCT ei ole sobiv ravivalik.

Uroteliaalne kartsinoom

KEYTRUDA kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga on näidustatud mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele.

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud platiinat sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (*combined positive score*, CPS) ≥ 10 (vt lõik 5.1).

Pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoom (*head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC)

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi neoadjuvantraviks, millele järgnevad KEYTRUDA adjuvantravi kombinatsioonis kiiritusraviga koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma ning seejärel monoterapia täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

KEYTRUDA monoterapia või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava keemiaraviga on näidustatud esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud korduva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 TPS-ga $\geq 50\%$ ja progresseerub platinat sisaldava keemiaravi ajal või järel (vt lõik 5.1).

Neerurakk-kartsinoom (*renal cell carcinoma, RCC*)

KEYTRUDA kombinatsioonis aksitiniibiga on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA kombinatsioonis lenvatiiniibiga on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud neerurakk-kartsinoomi adjuvantraviks täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete resektsiooni (valikukriteeriumid vt lõik 5.1).

Mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high, MSI-H*) või valepaardumisreparaatsiooni geeni defektsustega (*mismatch repair deficient, dMMR*) vähid

*Kolorektaälvähk (*colorectal cancer, CRC*)*

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud MSI-H või dMMR kolorektaälvähiga täiskasvanute raviks järgmistel tingimustel:

- metastaatilise kolorektaälvähi esimese rea ravi;
- mitteresetseeritava või metastaatilise kolorektaälvähi ravi pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi.

Mitte-kolorektaälvähid

KEYTRUDA monoterapia on näidustatud järgmiste MSI-H või dMMR kasvajate raviks täiskasvanutel, kellel on:

- kaugelearenenud või retsidiiveerunud endomeetriumi kartsinoom, ja kelle haigus on edasi arenenud eelneva platinat sisaldava ravi ajal või järel mis tahes raviskeemi puhul ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks;
- mitteresetseeritav või metastaatiline mao, peensoole või sapiteede vähk, ja kelle haigus on edasi arenenud vähemalt ühe eelneva ravi ajal või järel.

Söögitoru kartsinoom

KEYTRUDA kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava keemiaraviga on näidustatud esimese rea ravina lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (vt lõik 5.1).

Kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk (*triple negative breast cancer, TNBC*)

Neoadjuvantravi KEYTRUDA ja keemiaravi kombinatsiooniga, millele pärast kirurgilist operatsiooni järgneb adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga, on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või varajases staadiumis kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on suur risk kasvaja retsidiivi tekkeks (vt lõik 5.1).

KEYTRUDA kombinatsioonis keemiaraviga on näidustatud lokaalselt korduva mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja

ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt keemiaravi metastaatilise haiguse raviks (vt lõik 5.1).

Endomeetriumi kartsinoom (*endometrial carcinoma*, EC)

KEYTRUDA kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga on näidustatud primaarselt kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele, kellele sobib süsteemne ravi.

KEYTRUDA kombinatsioonis lenvatiiniibiga on näidustatud kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kellel haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes plaatinat sisaldava raviskeemiga ning kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi.

Emakakaelavähk

KEYTRUDA kombinatsioonis kemoradioteraapiaga (väliskiiritusravi, millele järgneb brahhüteraapia) on näidustatud FIGO 2014 III...IVA staadiumi lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kes ei ole saanud eelnevat lõplikku ravi.

KEYTRUDA kombinatsioonis keemiaraviga koos bevatsizumabiga või ilma on näidustatud persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

Mao või mao-söögitoru ühenduskoha (*gastro-oesophageal junction*, GEJ) adenokartsinoom

KEYTRUDA kombinatsioonis trastuzumabi, fluoropürimidiini ja plaatinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

KEYTRUDA kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (vt lõik 5.1).

Sapiteede kartsinoom (*biliary tract carcinoma*, BTC)

KEYTRUDA kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise sapiteede kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ja jälgima vähiravis kogenud eriarstid.

Patsiendid, kes saavad intravenooset pembrolizumabi, võib üle viia subkutaansele pembrolizumabile nende järgmise plaanilise annuse ajal. Subkutaanset pembrolizumabi saavad patsiendid võib üle viia intravenoossele pembrolizumabile nende järgmise plaanilise annuse ajal.

PD-L1 testimine

Kui näidustus nõuab, peab KEYTRUDA raviks sobivate patsientide valimisel aluseks olev PD-L1 ekspressioon olema kinnitatud valideeritud testiga (vt lõigud 4.1, 4.4, 4.8 ja 5.1).

MSI/MMR testimine

Kui näidustus nõuab, peab KEYTRUDA raviks sobivate patsientide valimise aluseks olev MSI-H/dMMR kasvaja staatus olema kinnitatud valideeritud testiga (vt lõigud 4.1 ja 5.1).

Annustamine

Täiskasvanutel on KEYTRUDA süstelahuse soovitatav annus kas:

- 395 mg iga 3 nädala järel, mis manustatakse 1 minut kestva subkutaanse süstena, või
- 790 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 2 minutit kestva subkutaanse süstena.

Kasutamiseks kombinatsioonravis vt samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid (*summary of product characteristics*, SPC).

Patsiente tuleb KEYTRUDAGA ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni (ja kuni ravi maksimaalse kestuseni, kui see on näidustuse puhul täpsustatud). Täheldatud on ebatüüpilisi ravivastuseid (st esialgsel mõõduvat kasvaja suurenemist või väikeste uute vähikollete teket esimestel kuudel, millele järgneb kasvaja kahanemine). Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnevad esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, on soovitatav ravi jätkata kuni haiguse progresseerumine on kinnitatud.

Melanoomi, NSCLC või RCC adjuvantraviks tuleb KEYTRUDAt manustada kuni haiguse retsidiivi või mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni või kestusega kuni üks aasta.

Resetseeritava NSCLC neoadjuvant- ja adjuvantravi korral tuleb patsiente ravida KEYTRUDA neoadjuvantravi ja kemoterapia kombinatsiooniga: 4 korda annusega 395 mg iga 3 nädala järel või 2 korda annusega 790 mg iga 6 nädala järel või kuni lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Sellele järgneb adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga, manustades 13 korda annuse 395 mg iga 3 nädala järel või 7 korda annuse 790 mg iga 6 nädala järel või kuni haiguse retsidiivi tekkeni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsiendid, kellel tekib lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon või KEYTRUDA neoadjuvantravi ja kemoterapia kombinatsiooniga seotud vastuvõetamatu toksilisus, ei tohi saada adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga.

Lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava HNSCC neoadjuvant- ja adjuvantraviks peavad patsiendid saama neoadjuvantravina KEYTRUDA monoterapiat 2 korda annusega 395 mg iga 3 nädala järel või 1 kord annusega 790 mg või kuni lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni, millele järgneb adjuvantravi KEYTRUDAGA kombinatsioonil kiiritusraviga ja samaaegse tsisplatiiniga või ilma, mille käigus manustatakse 3 korda annus 395 mg iga 3 nädala järel või 2 korda annus 790 mg iga 6 nädala järel, ja seejärel KEYTRUDA monoterapiat, mille käigus manustatakse 12 korda annus 395 mg iga 3 nädala järel või 6 korda annus 790 mg iga 6 nädala järel või kuni haiguse kordumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsiendid, kellel tekib lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon või neoadjuvantravina manustatud KEYTRUDA monoterapiaga seotud vastuvõetamatu toksilisus, ei tohi saada adjuvantravina KEYTRUDAt kombinatsioonis kiiritusraviga koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma.

TNBC neoadjuvant- ja adjuvantravi korral tuleb patsiente ravida neoadjuvantse KEYTRUDA ja kemoterapia kombinatsiooniga: 8 korda annusega 395 mg iga 3 nädala järel või 4 korda annusega 790 mg iga 6 nädala järel või kuni lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Sellele järgneb adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga, manustades 9 korda annusega 395 mg iga 3 nädala järel või 5 korda annusega 790 mg iga 6 nädala järel või kuni haiguse retsidiivi tekkeni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsiendid, kellel tekib lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon või KEYTRUDA ja kemoterapia kombinatsiooni neoadjuvantraviga seotud vastuvõetamatu toksilisus, ei tohi saada adjuvantravi KEYTRUDA monoterapiaga.

Lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi korral tuleb patsiente ravida KEYTRUDA ja samaaegse kemoradioterapia kombinatsiooniga, millele järgneb KEYTRUDA monoterapia. KEYTRUDA manustatakse kas annuses 395 mg iga 3 nädala järel või 790 mg iga 6 nädala järel kuni haiguse progressiooni tekkeni, vastuvõetamatu toksilisuseni või kuni 24 kuud.

Annuse manustamise edasilükkamine või katkestamine (vt ka lõik 4.4)

KEYTRUDA annust ei ole soovitatav vähendada. Ravi KEYTRUDAGA tuleb kõrvaltoimete kontrollimiseks katkestada või edasi lükata, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

Tabel 1. KEYTRUDAGA ravi soovitatavad modifikatsioonid

Immuunvahendatud kõrvaltoimed	Raskus	Ravi muutmine
Pneumoniit	2. raskusaste	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	3. või 4. raskusaste või korduv 2. raskusaste	Lõplikult katkestada
Koliit	2. või 3. raskusaste	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste	Lõplikult katkestada
Nefriit	2. raskusaste, kui kreatiniin > 1,5 kuni ≤ 3 korda üle normi ülapiiri (<i>Upper Limit of Normal</i> , ULN)	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	≥ 3. raskusaste, kui kreatiniin > 3 korda üle normi ülapiiri	Lõplikult katkestada
Endokrinopaatiad	2. raskusastme neerupealiste puudulikkus ja hüpofüsiit	Ravi edasi lükata, kuni seisund on hormoonasendusraviga kontrolli all
	3. või 4. raskusastme neerupealiste puudulikkus või sümptomaatiline hüpofüsiit	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	≥ 3. raskusastme hüperglükeemiaga (glükoos > 250mg/dl või > 13,9 mmol/l) või ketoatsidoosiga seotud 1. tüüpi diabeet	Patsientidel, kellel 3. või 4. raskusastme endokrinopaatiaid paranesid 2. või madalamale raskusastmele ja on kontrolli all hormoonasendusraviga, kui see on näidustatud, võib kaaluda pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele. Vastasel juhul tuleb ravi katkestada.
	≥ 3. raskusastme hüpertüreoos	
	Hüpotüreoos	Hüpotüreoosi korral võib rakendada asendusravi ilma ravi katkestamata.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed	Raskus	Ravi muutmine
Hepatiit MÄRKUS. Pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravi saanud RCC-ga patsiendid, kelle maksaensüümide aktiivsus on suurenenud: vt annustamisjuhendit selle tabeli järel.	2. raskusaste, kui aspartaadi aminotransferaas (ASAT) võialaniini aminotransferaas (ALAT) > 3 kuni 5 korda üle normi ülapiiri või üldbilirubiin > 1,5 kuni 3 korda üle normi ülapiiri	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	≥ 3. raskusaste, kui ASAT või ALAT > 5 korda üle normi ülapiiri või üldbilirubiin > 3 korda üle normi ülapiiri	Lõplikult katkestada
	Maksametastaaside korral, kui ravi alguses esineb 2. raskusastme ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemine, hepatiit ASAT-i või ALAT-i aktiivsuse suurenemisega ≥ 50%, mis püsib 1 nädal või kauem	Lõplikult katkestada
Nahareaktsioonid	3. raskusastme või kahtlustatav Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	4. raskusastme või kinnitatud SJS või TEN	Lõplikult katkestada
Teised immuunvahendatud kõrvaltoimed	Olenevalt kõrvaltoime raskusest ja tüübist (2. raskusaste või 3. raskusaste)	Manustamine edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni*
	3. või 4. raskusastme müokardiit 3. või 4. raskusastme entsefaliit 3. või 4. raskusastme Guillaini-Barré sündroom	Lõplikult katkestada
	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste	Lõplikult katkestada
Infusiooniga seotud reaktsioonid	3. või 4. raskusaste	Lõplikult katkestada

Märkus: toksilisuse raskusastmed on kooskõlas Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumite 4. versiooniga (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*, NCI-CTCAE v.4).

* Kui raviga seotud toksilised toimed ei taandunud 0...1. raskusastmeni 12 nädala jooksul pärast KEYTRUDA viimase annuse manustamist või kui kortikosteroidi annust ei ole võimalik vähendada 12 nädala jooksul annuseni, mis vastab ≤ 10 mg prednisoonile, siis tuleb KEYTRUDA ravi lõplikult katkestada.

Pembrolizumabiga ravi taasalgustamise ohutus patsientidel, kes on varem põdenud immuunvahendatud müokardiiti, ei ole teada.

4. raskusastme või korduva 3. raskusastme immuunvahendatud kõrvaltoimete esinemisel tuleb KEYTRUDA monoterapia või kombinatsioonravi lõplikult katkestada, välja arvatud juhtudel, mille puhul on vastupidised soovitusel esitatud tabelis 1.

Ainult cHL patsientidel tuleb 4. raskusastme hematoloogilise toksilisuse puhul KEYTRUDA ravi edasi lükata, kuni kõrvaltoimed taanduvad 0...1. raskusastmeni.

KEYTRUDA kombinatsioonis aksitiniibiga RCC ravis

Vt SPC-st aksitiniibi annustamise kohta RCC-ga patsientidel, kes saavad ravi KEYTRUDA ja aksitiniibi kombinatsiooniga. Kasutamisel kombinatsioonis pembrolizumabiga võib kaaluda aksitiniibi annuse suurendamist üle esialgse 5 mg annuse kuuenädalaste või pikemate intervallide järel (vt lõik 5.1).

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemise korral RCC-ga patsientidel, kes saavad ravi KEYTRUDA ja aksitiniibi kombinatsiooniga:

- Kui ALAT või ASAT on ≥ 3 korda üle ULN, kuid < 10 korda üle ULN ning puudub samaaegne üldbilirubiini tõus ≥ 2 korda üle ULN, tuleb nii KEYTRUDA kui ka aksitiniibi kasutamine peatada, kuni kõrvaltoimed on taandunud 0...1. raskusastmeni. Võib kaaluda ravi kortikosteroidiga. Pärast paranemist võib kaaluda ravi taaslustamist ühe ravimiga või järjestikust taaslustamist mõlema ravimiga. Aksitiniibiga ravi taaslustamisel tuleb kaaluda annuse vähendamist, nagu on kirjeldatud aksitiniibi ravimi omaduste kokkuvõttes.
- Kui ALAT või ASAT on ≥ 10 korda üle ULN või > 3 korda üle ULN koos samaaegse üldbilirubiini tõusuga ≥ 2 korda üle ULN, tuleb nii KEYTRUDA kui ka aksitiniibi kasutamine püsivalt lõpetada ning kaaluda võib ravi kortikosteroidiga.

KEYTRUDA kombinatsioonis lenvatiiniibiga

Kasutamisel kombinatsioonis lenvatiiniibiga tuleb vastavalt vajadusele katkestada ravi ühe või mõlema ravimiga. Lenvatiiniibi kasutamine tuleb lõpetada, annust vähendada või ravi katkestada vastavalt juhistele, mis on antud lenvatiiniibi SPC-s kombinatsiooni kohta pembrolizumabiga. KEYTRUDA annust ei ole soovitatav vähendada.

KEYTRUDA ravi saavatele patsientidele tuleb anda aart ja neid tuleb teavitada KEYTRUDAGA seotud riskidest (vt ka pakendi infoleht).

Patsientide erirühmad

Eakad

≥ 65 -aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole KEYTRUDAt uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole KEYTRUDAt uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

KEYTRUDA süstelahuse ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed intravenoosse pembrolizumabi kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi Keytruda süstelahuse annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Ravimivigade riski vähendamiseks on oluline kontrollida viaali etiketti, et tagada patsiendile määratud õige ravimvormi (intravenoosne või subkutaanne) ettevalmistamine ja manustamine.

KEYTRUDA süstelahus on ette nähtud ainult subkutaanseks manustamiseks. KEYTRUDA süstelahust ei tohi manustada intravenoosselt.

KEYTRUDA süstelahust ei tohi asendada intravenoosse pembrolizumabiga ega vastupidi, sest neil on erinevad soovitatavad annused ja manustamisteed.

KEYTRUDA süstelahus on ainult subkutaanseks süstimiseks reide või kõhtu.

Enne manustamist tuleb KEYTRUDA süstelahus külmkapist välja võtta ja lasta lahusel soojeneda toatemperatuurini vähemalt 30 minuti jooksul. Juhised KEYTRUDA süstelahuse kasutamiseks ja käsitsemiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

KEYTRUDA süstelahus tuleb süstida reie või kõhu subkutaansesse koesse, vältides 5 cm laiust ala naba ümbruses. Ravimit ei tohi süstida kohtadesse, kus nahk on kahjustatud, haavanditega, verevalumitega, armistunud, ketendav või punaste laikudega. Iga järgmise süste puhul tuleb süstekohti vahetada.

Ravi ajal KEYTRUDA süstelahusega ei tohi manustada teisi subkutaanseid ravimpreparaate KEYTRUDA süstelahusega samasse kohta.

KEYTRUDA manustamisel kombinatsioonravi osana koos intravenoosse kemoteraapiaga tuleb KEYTRUDA manustada esimesena.

KEYTRUDA manustamisel kombinatsioonravi osana koos enfortumabvedotiiniga tuleb KEYTRUDA manustada pärast enfortumabvedotiini, kui neid manustatakse samal päeval.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

PD-L1 staatuse hindamine

Kasvaja PD-L1 staatuse hindamisel on tähtis kasutada hästi valideeritud ning kasutuskindlat meetodit, et minimeerida valenegatiivsete või valepositiivsete vastuste saamise võimalust.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on esinenud immuunvahendatud kõrvaltoimeid, sh rasked ja surmaga lõppenud juhud. Suurem osa pembrolizumabi ravi ajal ilmnenuid immuunvahendatud kõrvaltoimetest olid pöörduvad ja ravitavad pembrolizumabi ravi katkestamise, kortikosteroidide manustamise ja/või toetava raviga. Immuunvahendatud kõrvaltoimeid on ilmnenuid ka pärast viimase pembrolizumabi annuse manustamist. Immuunvahendatud kõrvaltoimed võivad samaaegselt esineda rohkem kui ühes organsüsteemis.

Immuunvahendatud kõrvaltoimete kahtlusel tuleb tagada piisav analüüs etioloogia kinnitamiseks või teiste põhjuste välistamiseks. Kõrvaltoime raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Arvestades kliiniliste uuringute piiratud andmeid patsientide kohta, kelle immuunvahendatud kõrvaltoimed ei allunud kortikosteroidide kasutamisele, võib kaaluda teiste süsteemsete immunosuppressantide manustamist.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast KEYTRUDA annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunvahendatud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunvahendatud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Jälgimisuuringute andmed näitavad, et pärast ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoritega võib risk immuunvahendatud kõrvaltoimete tekkeks juba olemasoleva autoimmuunhaigusega patsientidel olla suurenenud võrreldes riskiga patsientidel, kellel ei ole eelnevalt autoimmuunhaigust. Lisaks esines tihti juba olemasoleva autoimmuunhaiguse ägenemisi, mis olid siiski enamasti kerged ja allusid ravile.

Immuunvahendatud pneumoniit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud pneumoniidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Võimalik pneumoniit tuleb kinnitada radiograafilise uuringuga ja välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele

järgneb annuse järkjärguline vähendamine), pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata 2. raskusastme pneumoniidi korral ja ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada 3. raskusastme, 4. raskusastme või korduva 2. raskusastme pneumoniidi korral (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud koliit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud koliidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata 2. või 3. raskusastme koliidi korral ja ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada 4. raskusastme või korduva 3. raskusastme koliidi korral (vt lõik 4.2). Arvesse tuleb võtta seedetrakti mulgustumise võimalikku riski.

Immuunvahendatud hepatiit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud hepatiidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja hepatiidi sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Manustada tuleb kortikosteroide (esialgne annus 0,5...1 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (2. raskusastme juhud) ja 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (≥ 3 . raskusastme juhud), millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja maksaensüümide taseme tõusu raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata või ravi katkestada (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud nefriit

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud nefriidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes ja välistada teised neerufunktsiooni häire põhjused. Kortikosteroide tuleb manustada ≥ 2 . raskusastme juhtude korral (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja kreatiniini taseme tõusu raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata 2. raskusastme ja ravi lõplikult katkestada 3. raskusastme või 4. raskusastme nefriidi korral (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud endokrinopaatiad

Pembrolizumabi raviga on täheldatud raskete endokrinopaatiate, sealhulgas neerupealiste puudulikkuse, hüpofüsiidi, 1. tüüpi suhkurtõve, diabeetilise ketoatsidoosi, hüpotüreooosi ja hüpertüreooosi esinemist.

Immuunvahendatud endokrinopaatiate korral võib olla vajalik pikaajaline hormoonasendusravi.

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud neerupealiste puudulikkusest (primaarsest ja sekundaarsest). Samuti on pembrolizumabi saavatel patsientidel teatatud hüpofüsiidi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse ja hüpofüsiidi (sealhulgas hüpopituitarismi) nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Neerupealiste puudulikkuse raviks tuleb manustada kortikosteroide ja muud hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele. 2. raskusastme neerupealiste puudulikkuse või hüpofüsiidi korral tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata, kuni see allub hormoonasendusravile. 3. või 4. raskusastme neerupealiste puudulikkuse või sümptomaatilise hüpofüsiidi korral tuleb ravi pembrolizumabiga edasi lükata või katkestada. Kaaluda võib pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele (vt lõik 4.2). Sobiva hormoonasendusravi tagamiseks tuleb jälgida hüpofüsi funktsiooni ja hormoonide tasemeid.

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud 1. tüüpi suhkurtõve, sealhulgas diabeetilise ketoatsidoosi esinemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia või teiste diabeedi nähtude ja sümptomite suhtes. 1. tüüpi diabeedi korral tuleb manustada insuliini ja ≥ 3 . raskusastme hüperglükeemia või ketoatsidoosiga 1. tüüpi diabeedi korral tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata kuni metaboolse kontrolli saavutamiseni (vt lõik 4.2).

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud kilpnäärme haiguste, sealhulgas hüpötüreooosi, hüpertüreooosi ja türeoidiidi esinemisest ja need võivad tekkida igal hetkel ravi ajal. Hüpötüreooosist on sagedamini teatatud HNSCC patsientidel, kes on eelnevalt saanud kiiritusravi. Patsiente tuleb jälgida kilpnäärme funktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja kilpnäärme haiguste kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Hüpötüreooosi korral võib rakendada asendusravi ilma ravi katkestamata ja ilma kortikosteroidideta. Hüpertüreooosi korral võib rakendada sümptomaatilist ravi. Pembrolizumabi manustamine tuleb edasi lükata ≥ 3 . raskusastme korral kuni hüpertüreooos on paranenud 1. raskusastmele või alla selle. Sobiva hormoonasendusravi tagamiseks tuleb jälgida kilpnäärme funktsiooni ja hormoonide tasemeid.

3. või 4. raskusastme endokrinopaatiatega patsientidel, kellel hüpertüreooos paranes 2. või madalamale raskusastmele ning kelle seisund on kontrollitud hormoonasendusraviga, võib näidustuse korral kaaluda pembrolizumabi ravi jätkamist pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist vastavalt vajadusele. Vastasel korral tuleb ravi katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Immuunvahendatud nahareaktsioonid

Pembrolizumabiga ravitud patsientidel on teatatud immuunvahendatud rasketest nahareaktsioonidest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kahtlustatavate raskete nahareaktsioonide suhtes ja välistada muud põhjused. Olenevalt kõrvaltoime raskusest tuleb 3. raskusastme nahareaktsioonide korral ravi pembrolizumabiga edasi lükata, kuni need on paranenud 1. raskusastmeni või alla selle, või lõplikult katkestada 4. raskusastme nahareaktsioonide korral, ning manustada kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Pembrolizumabiga ravitud patsientidel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermise nekrolüüsi (TEN) juhtudest (vt lõik 4.8). SJS või TEN kahtlusel tuleb pembrolizumabi manustamine katkestada ja patsient tuleb suunata spetsialiseerunud raviüksusse seisundi hindamiseks ja raviks. SJS või TEN diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi pembrolizumabiga lõplikult katkestada (vt lõik 4.2).

Ettevaatusega tuleb kaaluda pembrolizumabi kasutamist patsiendil, kellel on varem esinenud raske või eluohtlik naha kõrvaltoime varasema ravi ajal teiste immuunsüsteemi stimuleerivate vähivastaste ravimitega.

Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt on lisaks teatatud järgmistest kliiniliselt olulistest immuunvahendatud kõrvaltoimetest: uveit, artriit, müosiit, müokardiit, pankreatiit, Guillaini-Barré sündroom, müasteeniline sündroom, hemolüütiline aneemia, sarkoidoos, entsefaliit, müeliit, vaskuliit, skleroseeriv kolangiit, gastriit, mittenakkuslik tsüstiit, hüpoparatreoidism ja perikardiit (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kõrvaltoime raskuse ja tüübi põhjal tuleb 2. või 3. raskusastme kõrvaltoimete korral pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast KEYTRUDA annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud prednisooni ≤ 10 mg või samaväärse ravimi annuseni ööpäevas.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunvahendatud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunvahendatud 4. raskusastme kõrvaltoime korral.

3. või 4. raskusastme müokardiidi, entsefaliidi või Guillaini-Barré sündroomi korral tuleb ravi pembrolizumabiga lõplikult katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Siirdamisega seotud kõrvaltoimed

Soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon

PD-1 inhibiitoreid kasutanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud soliidorganite siirikute äratõukereaktsioonidest. Ravi pembrolizumabiga võib suurendada siiratud soliidorganiga patsientidel

äratõukereaktsiooni riski. Siiratud organiga patsientidele pembrolizumabiga ravi määramisel peab võrdlema ravi kasulikkust elundi äratõukereaktsiooni tekkeriskiga.

Hematopoeetiliste tüvirakkude allogeense siirdamise (HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant) tüsistused

Allogeenne HSCT pärast ravi pembrolizumabiga
cHL-ga patsientidel, kellele pärast eelnenud ravi pembrolizumabiga tehti allogeenne HSCT, on täheldatud transplantaat-peremehe vastu haiguse (GVHD, *graft versus host disease*) ja maksa venooklusiivse haiguse (VOD, *veno-occlusive disease*) juhtusid. Kuni täiendavate andmete avalikustamiseni tuleb juhtumipõhiselt hoolikalt kaaluda võimalikku HSCT-st saadavat kasu võrreldes siirdamisega seotud tüsistuste riski võimaliku suurenemisega (vt lõik 4.8).

Allogeenne HSCT enne ravi pembrolizumabiga
Patsientidel, kellel on anamneesis allogeenne HSCT, on pärast ravi pembrolizumabiga teatatud ägedast transplantaat-peremehe vastu haigusest (sh letaalne GVHD). Patsientidel, kellel on pärast siirdamisprotseduuri esinenud GVHD, võib olla suurem risk GVHD tekkeks pärast ravi pembrolizumabiga. Patsientide puhul, kellel on anamneesis allogeenne HSCT, tuleb hoolikalt kaaluda pembrolizumabiga ravist saadavat kasu võrreldes võimaliku GVHD ohuga.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Pembrolizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest, sh ülitundlikkus ja anafülaksia (vt lõik 4.8). 3. või 4. raskusastme infusioonireaktsioonide korral tuleb süste peatada ja ravi pembrolizumabiga lõplikult katkestada (vt lõik 4.2). 1. või 2. raskusastme infusioonireaktsioonidega patsientidel võib pembrolizumabi manustamist jätkata hoolika järelevalve all, kaaluda võib premedikatsiooni antipüreetikumide ja antihistamiinidega.

Pembrolizumabi kasutamine kombinatsioonis kemoteraapiaga

≥ 75-aastastel patsientidel tuleb pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni kasutada ettevaatusega, pärast võimaliku kasu/riski suhte hoolikat hindamist iga üksikjuhtumi puhul eraldi (vt lõik 5.1).

Haiguspetsiifilised ettevaatusabinõud

Pembrolizumabi kasutamine uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud platiinat sisaldavat keemiaravi

Enne kui alustada ravi kehvema prognoosiga ja/või agressiivse haigusega patsientidel, peab arst arvesse võtma pembrolizumabi toime hilisemat avaldumist. Uroteliaalse kartsinoomi korral on pembrolizumabi kasutamisel täheldatud suuremat surmade arvu 2 kuu jooksul võrreldes keemiaraviga (vt lõik 5.1). Varajaste surmadega seotud teguriteks olid kiiresti progresseeruv haigus eelneva platiinaravi korral ja maksametastaasid.

Pembrolizumabi kasutamine uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10

Algtaseme ja prognostiliste haigusmuutujate järgi hõlmas uuringupopulatsioon KEYNOTE-052 ka hulka patsiente, kellele sobis karboplatiinipõhine kombinatsioonravi ja kelle puhul hinnati saadavat kasu võrdlusuuringus (KEYNOTE-361). Uuringus KEYNOTE-361 täheldati pembrolizumabi monoterapia rühmas võrreldes keemiaraviga suuremat surmajuhtude arvu 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist, millele järgnes pikaajaline kasu elulemusele (vt lõik 5.1). Varajaste surmadega seotud spetsiifilisi tegureid ei tuvastatud. Enne ravi alustamist uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele peetakse sobivaks karboplatiinipõhist keemiaravi, peavad arstid võtma arvesse pembrolizumabi toime hilisemat avaldumist. Uuring KEYNOTE-052 hõlmas ka patsiente, kellele sobis monokeemiaravi – nende puhul puuduvad randomiseeritud andmed. Lisaks sellele puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmed kehvema seisundiga patsientide kohta (nt ECOG sooritusvõime staatus 3), keda ei peeta keemiaravi jaoks sobivateks. Nende andmete puudumise tõttu tuleb pembrolizumabi kasutada selles patsiendirühmas ettevaatusega, pärast võimaliku riski/kasu suhte hoolikat hindamist iga üksikjuhtumi puhul eraldi.

Pembrolizumabi kasutamine NSCLC patsientide esimese rea raviks

Üldiselt on kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral olnud suurem kui pembrolizumabi monoterapiaga või ainult kemoterapiaga, mis peegeldab iga komponendi soodustavat mõju (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Puudub pembrolizumabi vahetu võrdlus kasutamisel monoterapiaga või kombinatsioonis kemoterapiaga.

Arstid peavad kaaluma saadaolevate ravivõimaluste (pembrolizumabi monoterapiaga või pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga) kasu/riski tasakaalu, enne kui alustavad ravi varem ravi mittesaanud NSCLC-ga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1.

Uuringus KEYNOTE-042 täheldati pembrolizumabi monoterapiaga rühmas keemiaraviga võrreldes suuremat surmade arvu 4 kuu jooksul pärast ravi alustamist, millele järgnes pikaajaline kasu elulemusele (vt lõik 5.1).

Pembrolizumabi kasutamine HNSCC patsientide esimese rea raviks

Üldiselt on kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral olnud suurem kui pembrolizumabi monoterapiaga või ainult kemoterapiaga, mis peegeldab iga komponendi soodustavat mõju (vt lõik 4.8).

Arstid peavad kaaluma saadaolevate ravivõimaluste (pembrolizumabi monoterapiaga või pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga) kasu/riski tasakaalu, enne kui alustavad ravi HNSCC-ga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 (vt lõik 5.1).

Pembrolizumabi kasutamine kaugelearenenud või retsidiveeruva MSI-H või dMMR endomeetriumi kartsinoomiga patsientide raviks

Pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis lenvatinibiiga ei ole vahetult võrreldud pembrolizumabi monoterapiaga. Enne ravi alustamist kaugelearenenud või retsidiveerunud MSI-H või dMMR endomeetriumi kartsinoomiga patsientidel peab arst kaaluma olemasolevate ravivõimaluste (pembrolizumabi monoterapiaga või pembrolizumabi kombinatsioon lenvatinibiiga) kasu/riski tasakaalu.

Pembrolizumabi kasutamine melanoomiga patsientide adjuvantraviks

≥ 75-aastaste patsientide puhul on täheldatud kalduvust raskete ja tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisele. Ohutusandmeid melanoomi adjuvantravi saavate ≥ 75-aastaste patsientide kohta on piiratud.

Pembrolizumabi kasutamine kombinatsioonis aksitiniibiiga RCC-ga patsientide esimese rea raviks

Pembrolizumabi manustamisel koos aksitiniibiiga on teatatud 3. ja 4. raskusastme ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise oodatust suuremast esinemissagedusest kaugelearenenud RCC-ga patsientidel (vt lõik 4.8). Maksaensüüme tuleb jälgida enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi kestel. Võib kaaluda maksaensüümide sagedamat jälgimist võrreldes sellega, kui ravimeid kasutatakse monoterapiaga. Tuleb järgida mõlema ravimi medikamentoosse ravi juhendit (vt lõik 4.2 ja aksitiniibi ravimi omaduste kokkuvõte).

Pembrolizumabi kasutamine MSI-H/dMMR CRC-ga patsientide esimese rea raviks

Uuringus KEYNOTE-177 oli üldise elulemuse juhtude riskimäär pembrolizumabi rühmas kõrgem kui kemoterapiaga rühmas esimesel neljal ravikuul, millele järgnes pikaajalise elulemuse paremus pembrolizumabi kasuks (vt lõik 5.1).

Pembrolizumabi kasutamine BTC-ga patsientide esimese rea raviks

Kolangiit ja sapiteede infektsioonid ei ole BTC-ga patsientidel haruldased. Uuringus KEYNOTE-966 teatati kolangiidi juhtudest mõlemas ravirühmas (11,2%-l [n = 59] osalejatest pembrolizumabi pluss kemoterapiaga harus ja 10,3%-l [n = 55] osalejatest platseebo pluss kemoterapiaga harus). Uuringus KEYNOTE-966 oli sapiteede stentide ja drenidega patsientidel (n = 74) suurenenud risk kolangiidi ja sapiteede infektsioonide tekkimiseks (39,4%-l [n = 13] osalejatest pembrolizumabi pluss kemoterapiaga harus vs. 29,3%-l [n = 12] osalejatest platseebo pluss kemoterapiaga harus). BTC-ga (eeskätt sapiteede

stentidega) patsiente tuleb hoolikalt jälgida kolangiidi või sapiteede infektsioonide tekkimise suhtes enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt.

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Kliinilistest uuringutest jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: aktiivsed KNS metastaasid; ECOG sooritusvõime staatus ≥ 2 (välja arvatud uroteliaalne kartsinoom ja RCC); HIV infektsioon, B-hepatiidi või C-hepatiidi infektsioon (välja arvatud BTC); aktiivne süsteemne autoimmuunhaigus; interstitsiaalne kopsuhaigus; anamneesis pneumoniit, mis nõudis süsteemset ravi kortikosteroidiga; varem esinenud raske ülitundlikkus teiste monoklonaalsete antikehade suhtes; kes said immunosupressiivset ravi ja kellel olid anamneesis ipilimumabi ravist tingitud rasked immuunvahendatud kõrvaltoimed (määratleti kui mis tahes 4. või 3. raskusastme toksilisus, mis vajab kortikosteroidravi (> 10 mg prednisooni või sellega samaväärset ravimit ööpäevas) enam kui 12 nädala jooksul). Aktiivsete infektsioonidega patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja ja enne pembrolizumabi saamist pidid nad ravima oma infektsiooni. Patsientidel, kellel ilmnis aktiivne infektsioon pembrolizumabi ravi ajal, rakendati sobivat ravi. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel ravi alguses esinesid kliiniliselt olulised neerufunktsiooni (kreatiniin $> 1,5$ korda üle normi ülapiiri) või maksafunktsiooni (bilirubiin $> 1,5$ korda üle normi ülapiiri, ALAT ja ASAT $> 2,5$ korda üle normi ülapiiri maksametastaaside puudumisel) kõrvalreaktsioonid, mistõttu on teave raske neerukahjustusega ning mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel piiratud.

KEYTRUDA ohutuse ja efektiivsuse kohta silma melanoomiga patsientidel on vähe andmeid (vt lõik 5.1).

Nendel patsientidel võib pembrolizumabi kasutada koos sobiva meditsiinilise käsitlusega olles enne hoolikalt kaalunud võimalikku suurenenud riski.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Polüsorbaat

Ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 ühes ml lahuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatrium

KEYTRUDA süstelahus sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

aart

Kõik KEYTRUDA ravi määrajad peavad olema tutvunud arsti teabega ja käsitluse juhistega. Ravi määraja peab arutama KEYTRUDA ravi riske patsiendiga. Patsiendile antakse patsiendi kaart iga kord, kui KEYTRUDA ravi määratakse.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid ei ole pembrolizumabiga läbi viidud. Kuna pembrolizumab eritub ringlusest katabolismi teel, ei ole oodata metaboolseid ravimitevahelisi koostoimeid.

Enne ravi alustamist pembrolizumabiga tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamist, sest need võivad häirida pembrolizumabi farmakodünaamilist aktiivsust ja efektiivsust. Süsteemseid kortikosteroidide või teisi immunosupressante võib siiski immuunvahendatud kõrvaltoimete raviks kasutada pärast ravi alustamist pembrolizumabiga (vt lõik 4.4). Kortikosteroidide saab kasutada ka premedikatsiooniks, kui pembrolizumabi kasutatakse kombinatsioonis kemoteeraapiaga, nt antiemeetiliseks profülaktikaks ja/või kemoteeraapiast tingitud kõrvaltoimete leevendamiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal pembrolizumabiga ja vähemalt 4 kuud pärast pembrolizumabi viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Pembrolizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Pembrolizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooniuringuid läbi viidud, kuid raseduse hiiremudelites on näidatud, et PD-L1 signaaliülekanne blokeerimine häirib tolerantsust loote suhtes, mis põhjustab sagedasemat loote kaotust (vt lõik 5.3). Need tulemused näitavad toimemehhanismil põhinevat võimalikku riski, et pembrolizumabi manustamine raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustust, sealhulgas tõsta aborti või surnultsünni määrasid. Inimese immunoglobuliinid G4 (IgG4) läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri; seetõttu, olles IgG4, võib pembrolizumab üle kanduda emalt arenevale lootele. Pembrolizumabi ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi pembrolizumabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas pembrolizumab eritub inimese rinnapiima. Kuna on teada, et antikehad võivad erituda inimese rinnapiima, ei saa riski vastsündinutele/imikutele välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine pembrolizumabiga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja pembrolizumabi ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Pembrolizumabi võimalike toimete kohta fertiilsusele andmed puuduvad. Korduvtoksilisuse uuringutes kestusega 1 kuu ja 6 kuud ei esinenud märkimisväärsed toimeid emaste ega isaste ahvide reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pembrolizumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pembrolizumabi manustamise järgselt on mõnel patsiendil teatatud pearinglusest ja väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Pembrolizumabi seostatakse kõige sagedamini immuunvahendatud kõrvaltoimetega. Suurem osa nendest, sealhulgas tõsised kõrvaltoimed, paranesid pärast sobiva ravi alustamist või pembrolizumabi ravi ärajätmist (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool). Allpool ja tabelis 2 esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil kogutud teatistel, sõltumata uurija hinnangust nende põhjuslikule seosele.

Subkutaanne ravimvorm

KEYTRUDA süstelahuse ohutusprofiil kombinatsioonis plaaatinat sisaldava kaksikkemoteraapiaga (hinnati 126 ja 251 patsiendil, kes said vastavalt intravenooset või subkutaanselt ravimvormi) oli üldiselt kooskõlas intravenoosse pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni teadaoleva ohutusprofiiliga; täiendava kõrvaltoimena esinesid süstekoha reaktsioonid (2,4% subkutaanse pembrolizumabi harus), mis olid kõik 1. raskusastmega.

Pembrolizumabi monoteraapia (vt lõik 4.2)

Kliinilistes uuringutes on intravenoosse pembrolizumabi monoteraapia ohutust hinnatud 7631-l erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil nelja annuse (2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel, 200 mg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel) korral. Selles patsiendipopulatsioonis oli jälgimisperioodi mediaan 8,5 kuud (vahemikus 1 päev kuni 39 kuud) ja pembrolizumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (31%), kõhulahtisus (22%) ja iiveldus (20%). Enamik monoteraapia korral teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunvahendatud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud

reaktsioonid (vt lõik 4.4). Immuunvahendatud kõrvaltoimete esinemissagedus oli pembrolizumabi monoterapias adjuvantravi rühmas kõigi raskusastmete puhul 37% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 9% ning metastaaside ravi rühmas kõigi raskusastmete puhul 25% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 6%. Uusi immuunvahendatud kõrvaltoimeid adjuvantravi puhul ei tuvastatud.

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga, kiiritusraviga või kemoradioterapiaga (vt lõik 4.2)

Kui pembrolizumabi manustatakse kombinatsioonravis, vt enne ravi alustamist teavet kombinatsioonravi vastavate toimeainete kohta nende SPC-dest.

Intravenoosse pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis kemoterapiaga, kiiritusraviga või kemoradioterapiaga on hinnatud kliinilistes uuringutes 6695-l erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil, kes said pembrolizumabi annuses 200 mg, 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedamad kõrvaltoimed iiveldus (51%), aneemia (50%), kõhulahtisus (35%), väsimus (35%), kõhukinnisus (32%), oksendamine (27%), neutrofiilide arvu vähenemine (26%) ja vähenenud söögiisu (26%). 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli NSCLC patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 69% ja ainult kemoterapia puhul 61%, HNSCC patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi (kemoterapia või kiiritusravi koos kemoterapiaga või ilma) puhul 80% ja kemoterapia pluss tsetuksimabi (kemoterapia või kiiritusravi koos kemoterapiaga või ilma) puhul 79%, söögitoru kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 86% ja ainult kemoterapia puhul 83%, TNBC-ga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 80% ja ainult kemoterapia puhul 77%, emakakaelavähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi (kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma või kombinatsioonis kemoradioterapiaga) puhul 77% ja kemoterapia (koos bevatsizumabiga või ilma või ainult kemoradioterapiaga) puhul 71%, maovähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi (kemoterapia koos trastuzumabiga või ilma) puhul 74% ja kemoterapia (koos trastuzumabiga või ilma) puhul 68%, sapiteede kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 85% ja ainult kemoterapia puhul 84%, endomeetriumi kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 59% ja ainult kemoterapia puhul 46% ning pahaloolumulise pleura mesotelioomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 44% ja ainult kemoterapia puhul 30%.

Pembrolizumab kombinatsioonis türoosiini kinaasi inhibiitoriga (TKI) (vt lõik 4.2)

Pembrolizumabi manustamisel kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatinibiiga lugege enne ravi alustamist aksitiniibi või lenvatinibi SPC-d. Täiendavat teavet lenvatinibi ohutuse kohta seoses kaugelearenenud RCC-ga lugege Kisplyx'i SPC-st ja seoses kaugelearenenud EC-ga Lenvima SPC-st. Täiendavat teavet aksitiniibi ohutuse kohta maksaensüümide aktiivsuse suurenemise korral vt ka lõik 4.4.

Intravenoosse pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatinibiiga kaugelearenenud RCC korral ja kombinatsioonis lenvatinibiiga kaugelearenenud EC korral on hinnatud kokku 1456-l kaugelearenenud RCC-ga või kaugelearenenud EC-ga patsiendil, kes said kliinilistes uuringutes 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel ja vastavalt vajadusele kas 5 mg aksitiniibi kaks korda ööpäevas või 20 mg lenvatinibi üks kord ööpäevas. Nendes patsiendirühmades olid kõige sagedamad kõrvaltoimed kõhulahtisus (58%), hüpertensioon (54%), hüpotüreooos (46%), väsimus (41%), vähenenud söögiisu (40%), iiveldus (40%), liigesevalu (30%), oksendamine (28%), kehakaalu vähenemine (28%), düsfoonia (28%), kõhuvalu (28%), proteiinuuria (27%), palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom (26%), lööve (26%), stomatiit (25%), kõhukinnisus (25%), lihaste ja luustiku valu (23%), peavalu (23%) ja kõha (21%). 3...5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli RCC-ga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi korral kas aksitiniibi või lenvatinibiiga 80% ja ainult sunitiniibi korral 71%. EC-ga patsientidel oli 3...5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral lenvatinibiiga 89% ja ainult kemoterapia korral 73%.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Tabelis 2 on loetletud kliinilistes uuringutes intravenoosse pembrolizumabi kasutamisel monoterapias või kombinatsioonis kemoterapiaga, kiiritusraviga või kemoradioterapiaga või teiste kasvaja ravimitega esinenud või pembrolizumabi turuletulekujärgsel kasutamisel

teatatud kõrvaltoimed. Need toimed on toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad ainult pembrolizumabi või ainult kombinatsioonravi toimeainete manustamisel, võivad esineda ka nende ravimpreparaatide kombinatsioonravi ajal, isegi kui neist kõrvaltoimetest ei ole teatatud kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes.

Täiendavat ohutusallast teavet pembrolizumabi manustamisel kombinatsioonravis vt vastavate kombinatsioonravi toimeainete SPC-dest.

Tabel 2. Kõrvaltoimed pembrolizumabiga ravitud patsientidel[†]

MedDRA organ-süsteemi klass ja esinemissageduse kategooria	Monoteraapia	Kombinatsioonis kemoteraapiaga, kiiritusraviga või kemoradioteraapiaga	Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatinibiiga
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Väga sage			kuseteede infektsioon
Sage	pneumoonia	pneumoonia	pneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Väga sage	aneemia	aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia	aneemia
Sage	trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia	febriilne neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia	neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia
Aeg-ajalt	leukopeenia, immuuntrombotsütopeenia, eosinofiilia	hemolüütiline aneemia*, eosinofiilia	eosinofiilia
Harv	hemolüütiline aneemia*, hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos, isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	immuuntrombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired			
Sage	infusioonireaktsioon*	infusioonireaktsioon*	infusioonireaktsioon*
Aeg-ajalt	sarkoidoos*		
Harv		sarkoidoos	
Teadmata	solidorgani siiriku äratõukereaktsioon		
Endokriinsüsteemi häired			
Väga sage	hüpotüreos*	hüpotüreos*	hüpotüreos
Sage	hüpertüreos	neerupealiste puudulikkus*, hüpertüreos*, türeoidiit*	neerupealiste puudulikkus*, hüpertüreos, türeoidiit*
Aeg-ajalt	neerupealiste puudulikkus*, hüpofüsiit*, türeoidiit*	hüpofüsiit*	hüpofüsiit*
Harv	hüpoparatüreoidism	hüpoparatüreoidism	hüpoparatüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Väga sage	söögiisu vähenemine	hüpokaleemia, söögiisu vähenemine	söögiisu vähenemine

MedDRA organ-süsteemi klass ja esinemis-sageduse kategooria	Monoteraapia	Kombinatsioonis kemoteraapiaga, kiiritusraviga või kemoradioteraapiaga	Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga
Sage	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia	hüponatreemia, hüpokaltseemia	hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia
Aeg-ajalt	1. tüüpi suhkurtõbi*	1. tüüpi suhkurtõbi*	1. tüüpi suhkurtõbi*
Psühhiaatrilised häired			
Väga sage		unetus	
Sage	unetus		unetus
Närvisüsteemi häired			
Väga sage	peavalu	perifeerne neuropaatia, peavalu	peavalu, düsgeusia
Sage	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia, düsgeusia	pearinglus, düsgeusia	pearinglus, perifeerne neuropaatia, letargia
Aeg-ajalt	müasteeniline sündroom*, epilepsia	entsefaliit*, epilepsia, letargia	müasteeniline sündroom*, entsefaliit*
Harv	Guillaini-Barré sündroom*, entsefaliit*, müeliit*, optiline neuriit, meningiit (aseptiline)*	müasteeniline sündroom*, Guillaini-Barré sündroom*, müeliit, optiline neuriit, meningiit (aseptiline)	optiline neuriit
Silma kahjustused			
Sage	silmade kuivus	silmade kuivus	silmade kuivus
Aeg-ajalt	uveiit*	uveiit*	uveiit*
Harv	Vogt-Koyanagi-Harada sündroom		Vogt-Koyanagi-Harada sündroom
Südame häired			
Sage	südamearütmia [‡] (kaasa arvatud kodade virvendus)	südamearütmia [‡] (kaasa arvatud kodade virvendus)	südamearütmia [‡] (kaasa arvatud kodade virvendus)
Aeg-ajalt	müokardiit, perikardiit*, perikardi efusioon	müokardiit*, perikardiit*, perikardi efusioon	müokardiit, perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired			
Väga sage			hüpertensioon
Sage	hüpertensioon	hüpertensioon	
Aeg-ajalt		vaskuliit*	vaskuliit*
Harv	vaskuliit*		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Väga sage	düspnoe, köha	düspnoe, köha	düspnoe, köha
Sage	pneumoniit*	pneumoniit*	pneumoniit*
Seedetrakti häired			
Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu*, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus	kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu*, kõhukinnisus	kõhulahtisus, kõhuvalu*, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Sage	koliit*, suu kuivus	koliit*, gastriit*, suu kuivus	koliit*, pankreatiit*, gastriit*, suu kuivus
Aeg-ajalt	pankreatiit*, gastriit*, seedetrakti haavand*	pankreatiit*, seedetrakti haavand*	seedetrakti haavand*
Harv	pankrease eksokriinne alatalitus, peensoole perforatsioon, tsöliaakia	pankrease eksokriinne alatalitus, peensoole perforatsioon, tsöliaakia	peensoole perforatsioon

MedDRA organ-süsteemi klass ja esinemis-sageduse kategooria	Monoteraapia	Kombinatsioonis kemoteraapiaga, kiiritusraviga või kemoradioteraapiaga	Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatiniibiga
Teadmata			pankrease eksokriinne alatalitus, tsöliaakia
Maksa ja sapiteede häired			
Sage	hepatiit*	hepatiit*	hepatiit*
Harv	skleroseeriv kolangiit	skleroseeriv kolangiit*	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Väga sage	kihelus*, lööve*	lööve*, alopeetsia, kihelus*	lööve*, kihelus*
Sage	rasked nahareaktsioonid*, erüteem, dermatiit, kuiv nahk, vitiliigo*, ekseem, alopeetsia, akneformne dermatiit	rasked nahareaktsioonid*, dermatiit, erüteem, kuiv nahk, akneformne dermatiit, ekseem	rasked nahareaktsioonid*, dermatiit, kuiv nahk, erüteem, akneformne dermatiit, alopeetsia
Aeg-ajalt	psoriaas, lihhenoidne keratoos*, paapul, juuste värvuse muutus	psoriaas, lihhenoidne keratoos*, vitiliigo*, paapul	ekseem, lihhenoidne keratoos*, psoriaas, vitiliigo*, paapul, juuste värvuse muutus
Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, nodoosne erüteem, toksiline epidermise nekrolüüs	Stevensi-Johnsoni sündroom, nodoosne erüteem, juuste värvuse muutus	toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Väga sage	lihaste ja luustiku valu*, liigesevalu	lihaste ja luustiku valu*, liigesevalu	liigesevalu, lihaste ja luustiku valu*, müosiit*, valu jäsemetes
Sage	müosiit*, valu jäsemetes, artriit*	müosiit*, valu jäsemetes, artriit*	artriit*
Aeg-ajalt	tenosünoviit*	tenosünoviit*	tenosünoviit*
Harv	Sjögreni sündroom	Sjögreni sündroom	Sjögreni sündroom
Neerude ja kuseteede häired			
Sage		äge neerupuudulikkus	nefriit*
Aeg-ajalt	nefriit*	nefriit*, mittenakkuslik tsüstiit	
Harv	mittenakkuslik tsüstiit		mittenakkuslik tsüstiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem*, pürektsia	väsimus, jõuetus, pürektsia, ödeem*	väsimus, jõuetus, ödeem*, pürektsia
Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad	gripitaoline haigus, külmavärinad, süstekoha reaktsioon [§]	gripitaoline haigus, külmavärinad

MedDRA organ-süsteemi klass ja esinemissageduse kategooria	Monoteraapia	Kombinatsioonis kemoteraapiaga, kiiritusraviga või kemoradioteraapiaga	Kombinatsioonis aksitiniibi või lenvatinibiiga
Uuringud			
Väga sage		alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	lipaasi aktiivsuse suurenemine, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine
Sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine	vere bilirubiinisalduse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, hüperkaltseemia	amülaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia
Aeg-ajalt	amülaasi aktiivsuse suurenemine	amülaasi aktiivsuse suurenemine	

[†]Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis 2, ei pruugi täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioon kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju.

[‡]Põhineb standardpäringul, sh bradüarütmiaid ja tahhüarütmiaid.

[§]Teatati uuringus, mis ei kuulunud koondandmekogusse (subkutaanse süstega seotud). Esinemissagedus põhineb kokkupuutel KEYTRUDA süstelahusega uuringus MK-3475A-D77 ja kõrvaltoimete hulka kuuluvad süstekoha reaktsioon, süstekoha punetus, süstekoha veritsus, süstekoha tihkenemine ja süstekoha valu.

*Järgmised mõisted viitavad pigem meditsiinilist seisundit kirjeldavate seotud juhtude rühmale kui ühele juhule:

- hemolüütiline aneemia (autoimmuunne hemolüütiline aneemia ja Coombs-negatiivne hemolüütiline aneemia)
- infusioonireaktsioon (ravimi ülitundlikkus, anafülatiline reaktsioon, anafülatoidne reaktsioon, ülitundlikkus, infusiooniga seotud ülitundlikkusreaktsioon, tsütokiinide vabanemise sündroom ja seerumtõbi)
- sarkoidoos (naha sarkoidoos ja kopsu sarkoidoos)
- hüpotüreooos (müksödeem, immuunvahendatud hüpotüreooos ja autoimmuunne hüpotüreooos)
- neerupealiste puudulikkus (Addisoni tõbi, äge neerupealiste puudulikkus, sekundaarne neerupealiste puudulikkus, ja primaarne neerupealiste puudulikkus)
- türeoidiit (autoimmuunne türeoidiit, alaäge türeoidiit, kilpnäärme häire, äge türeoidiit ja immuunvahendatud türeoidiit)
- hüpertüreooos (Gravesi tõbi)
- hüpofüsiit (hüpopituitarism ja lümfotsütaarne hüpofüsiit)
- 1. tüüpi suhkurtõbi (diabeetiline ketoatsidoos)
- müasteeniline sündroom (*myasthenia gravis*, kaasa arvatud ägenemine)
- entsefaliit (autoimmuunne entsefaliit ja mitteinfektsioosne entsefaliit)
- Guillaini-Barré sündroom (aksonaalne neuropaatia ja demüeliniseeriv polüneuropaatia)
- müeliit (kaasa arvatud transversaalne müeliit)
- aseptiline meningiit (meningiit ja mitteinfektsioosne meningiit)
- uveit (korioretiniit, iriit ja iridotsükliit)
- müokardiit (autoimmuunne müokardiit)
- perikardiit (autoimmuunne perikardiit, pleuroperikardiit ja müoperikardiit)
- vaskuliit (kesknärvisüsteemi vaskuliit, aortiit ja hiidrakuline arteriit)
- pneumoniit (interstitiaalne kopsuhaigus, organiseeruv pneumoonia, immuunvahendatud pneumoniit immuunvahendatud kopsuhaigus ja autoimmuunne kopsuhaigus)
- kõhuvalu (ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu ja alakõhuvalu)

- koliit (mikroskoopiline koliit, enterokoliit, hemorraagiline enterokoliit, autoimmuunne koliit ja immuunvahendatud enterokoliit)
- gastriit (erosiivne gastriit, hemorraagiline gastriit ja immuunvahendatud gastriit)
- pankreatiit (autoimmuunne pankreatiit, äge pankreatiit ja immuunvahendatud pankreatiit)
- seedetrakti haavand (maohaavand ja kaksteistsõrmiku haavand)
- hepatiit (autoimmuunne hepatiit, immuunvahendatud hepatiit, ravimist tingitud maksakahjustus ja äge hepatiit)
- skleroseeriv kolangiit (immuunvahendatud kolangiit)
- kihelus (urtikaaria, papuloosne urtikaaria ja genitaalpiirkonna kihelus)
- lööve (erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve, villiline lööve ja genitaalpiirkonna lööve)
- rasked nahareaktsioonid (eksfoliatiivne lööve, pemfigus ja ≥ 3 . raskusastme: kutaanne vaskuliit, bulloosne dermatiit, eksfoliatiivne dermatiit, generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, lame lihhen, suuõõne lame lihhen, pemfigoid, kihelus, genitaalpiirkonna kihelus, lööve, erütematoosne lööve, makulopapuloosne lööve, pruriitiline lööve, pustulaarne lööve, nahanekroos ja toksiline nahalööve)
- vitiliigo (naha depigmentatsioon, naha hüpopigmentatsioon ja silmalau hüpopigmentatsioon)
- lihhenoidne keratoos (lame lihhen ja skleroseeriv lihhen)
- lihas-skeleti valu (lihas-skeleti ebamugavustunne, seljavalu, lihas-skeleti jäikus, lihas-skeleti rindkerevalu ja kõõrkael)
- müosiit (müalgia, müopaatia, nekrotiseeriv müosiit, reumaatiline polümüalgia ja rabdomüolüüs)
- artriit (liigese turse, polüartriit, liigese efusioon, autoimmuunne artriit ja immuunvahendatud artriit)
- tenosünoviit (tendiniit, sünoviit ja kõõlusevalu)
- nefriit (autoimmuunne nefriit, immuunvahendatud nefriit, tubulointerstitsiaalne nefriit ja neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus või äge neerukahjustus nefriidi ilmingutega, nefrootiline sündroom, glomerulonefriit, membraanosne glomerulonefriit ja äge glomerulonefriit)
- ödeem (perifeersed tursed, generaliseerunud turse, vedeliku ülekoormus, vedelikupeetus, silmalaugude turse ja huulte turse, näo turse, piirdunud turse ja periorbitaalne turse)

Pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga (vt lõik 4.2)

Kui pembrolizumabi manustatakse kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga, tuleb enne ravi alustamist lugeda enfortumabvedotiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Intravenoosse pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga on hinnatud 564-l mitteresetseeritava või metastaseerunud uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kes said iga 21-päevase tsükli 1. päeval 200 mg pembrolizumabi ning 1. ja 8. päeval enfortumabvedotiini annuses 1,25 mg/kg. Üldiselt täheldati pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsiooni korral suuremat kõrvaltoimete esinemissagedust kui pembrolizumabi monoterapiaga korral, mis on seotud enfortumabvedotiini osalusega ning kombinatsioonravi pikema kestusega. Kõrvaltoimed olid üldiselt sarnased nendega, mis esinesid pembrolizumabi või enfortumabvedotiini monoterapiat saanud patsientidel. Makulopapuloosse lööbe esinemissagedus oli kõigi raskusastmete puhul 36% (3. kuni 4. raskusaste: 10%), mis on suurem kui on täheldatud pembrolizumabi monoterapiaga.

Üldiselt oli kõrvaltoimete sagedus ≥ 65 -aastaste patsientide seas suurem kui < 65 -aastastel, seda eeskätt tõsiste kõrvaltoimete (vastavalt 56,3% ja 35,3%) ja ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimete puhul (vastavalt 80,3% ja 64,2%), mis sarnaneb kemoterapia võrdlusravimi puhul täheldatuga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Andmed järgnevate immuunvahendatud kõrvaltoimete kohta põhinevad patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes intravenooset pembrolizumabi neljas annuses (2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel, 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel või 200 mg iga 3 nädala järel) (vt lõik 5.1). Nende kõrvaltoimete käsitlemise juhised on kirjeldatud lõigus 4.4.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4)

Immuunvahendatud pneumoniit

Pneumoniit esines 324-l (4,2%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3., 4. või 5. raskusastme juhud vastavalt 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) ja 9 (0,1%) patsiendil. Pneumoniidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 3,9 kuud (vahemik: 2 päeva kuni 27,2 kuud). Mediaanne kestus oli 2,0 kuud (vahemik: 1 päev kuni 51,0+ kuud). Pneumoniit esines sagedamini patsientidel, kellel oli anamneesis rindkere kiiritusravi (8,1%), võrreldes patsientidega, kes eelnevalt ei olnud rindkere kiiritusravi saanud (3,9%). Pneumoniidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 131 (1,7%) patsienti. Pneumoniit paranes 196 patsiendil, 6 patsiendil jäaknähtudega.

NSCLC patsientide seas esines pneumoniit 230-l (6,1%), sh 2., 3., 4. või 5. astme juhtusid vastavalt 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) ja 10 (0,3%) patsiendil. Lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC patsientide seas esines pneumoniit 8,9%-l varem rindkere kiiritusravi saanud patsientidest. Uuringutes KEYNOTE-087 (n = 210) ja KEYNOTE-204 (n = 148) osalenud cHL-ga patsientidel oli pneumoniidi (kõik raskusastmed) esinemissagedus vastavalt vahemikus 5,2% kuni 10,8%.

Immuunvahendatud koliit

Koliit esines 158-l (2,1%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 49 (0,6%), 82 (1,1%) ja 6 (0,1%) patsiendil. Koliidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 4,3 kuud (vahemik: 2 päeva kuni 24,3 kuud). Mediaanne kestus oli 1,1 kuud (vahemik 1 päev kuni 45,2 kuud). Koliidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 48 (0,6%) patsienti. Koliit paranes 132 patsiendil, 2 patsiendil jääknähtudega. CRC-ga patsientidel, kes said raviks pembrolizumabi monoterapiat (n = 153), oli koliidi esinemissagedus 6,5% (kõik raskusastmed), sellest 2,0% 3. raskusastme juhud ja 1,3% 4. raskusastme juhud.

Immuunvahendatud hepatiit

Hepatiit esines 80-l (1,0%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 12 (0,2%), 55 (0,7%) ja 8 (0,1%) patsiendil. Hepatiidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 3,5 kuud (vahemik: 8 päeva kuni 26,3 kuud). Mediaanne kestus oli 1,3 kuud (vahemik: 1 päev kuni 29,0+ kuud). Hepatiidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 37 (0,5%) patsienti. Hepatiit paranes 60 patsiendil.

Immuunvahendatud nefriit

Nefriit esines 37-l (0,5%) pembrolizumabi monoterapiaga saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 11 (0,1%), 19 (0,2%) ja 2 (< 0,1%) patsiendil. Nefriidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 4,2 kuud (vahemik: 12 päeva kuni 21,4 kuud). Mediaanne kestus oli 3,3 kuud (vahemik: 6 päeva kuni 28,2+ kuud). Nefriidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 17 (0,2%) patsienti. Nefriit paranes 25 patsiendil, 5 patsiendil jääknähtudega. Mittelamerakk-NSCLC patsientidel, kes said pembrolizumabi kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava kemoterapiaga (n = 488), oli nefriidi esinemissagedus 1,4% (kõik raskusastmed), seejuures 3. raskusastme juhtusid 0,8% ja 4. raskusastme juhtusid 0,4%.

Immuunvahendatud endokrinopaatia

Neerupealiste puudulikkus esines 74-l (1,0%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 34 (0,4%), 31 (0,4%) ja 4 (0,1%) patsiendil. Neerupealiste puudulikkuse avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 5,4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 23,7 kuud). Mediaanne kestus ei saanud (vahemik: 3 päeva kuni 40,1+ kuud). Neerupealiste puudulikkuse tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 13 (0,2%) patsienti. Neerupealiste puudulikkus paranes 28 patsiendil, 11-l jääknähtudega.

Hüpfüsiit esines 52-l (0,7%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2., 3. või 4. raskusastme juhud vastavalt 23 (0,3%), 24 (0,3%) ja 1 (< 0,1%) patsiendil. Hüpfüsiidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 5,9 kuud (vahemik: 1 päev kuni 17,7 kuud). Mediaanne kestus oli 3,6 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 48,1+ kuud). Hüpfüsiidi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 14 (0,2%) patsienti. Hüpfüsiit paranes 23 patsiendil, 8-l jääknähtudega.

Hüpertüreooosi esines 394-l (5,2%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2. või 3. raskusastme juhud vastavalt 108 (1,4%) ja 9 (0,1%) patsiendil. Hüpertüreooosi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 1,4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 23,2 kuud). Mediaanne kestus oli 1,6 kuud (vahemik: 4 päeva kuni 43,1+ kuud). Hüpertüreooosi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 4 (0,1%) patsienti. Hüpertüreooos paranes 326 (82,7%) patsiendil, 11 patsiendil jääknähtudega. Melanoomi, NSCLC ja RCC-ga patsientidel, kes said ravi pembrolizumabi monoterapiaga adjuvantravi rühmas (n = 2060), oli hüpertüreooosi esinemissagedus 11,0% ning enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega.

Hüpotüreos esines 939-l (12,3%) pembrolizumabi saanud patsiendil, sealhulgas 2. või 3. raskusastme juhud vastavalt 687 (9,0%) ja 8 (0,1%) patsiendil. Hüpotüreooosi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 3,4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 25,9 kuud). Mediaanne kestus ei saanud (vahemik: 2 päeva kuni 63,0+ kuud). Hüpotüreooosi tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 6 (0,1%) patsienti. Hüpotüreos paranes 216 (23,0%) patsiendil, 16 patsiendil jääknähtudega. Hüpotüreooosi esinemissagedus cHL patsientide (n = 389) seas oli 17%, kõik 1. või 2. raskusastmega. Korduva või metastaatilise HNSCC patsientidel, kes said pembrolizumabi monoterapiat (n = 909), oli hüpotüreooosi esinemissagedus 16,1% (kõik raskusastmed), sh 3. raskusastmega 0,3%. Korduva või metastaatilise HNSCC patsientidel, kes said ravi pembrolizumabi ja plaatinat ning 5-FU-d sisaldava kemoterapia kombinatsiooniga (n = 276), oli hüpotüreooosi esinemissagedus 15,2%, kõik 1. või 2. raskusastmega. Lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava HNSCC patsientidel, kes said neoadjuvantravina pembrolizumabi ja adjuvantravina pembrolizumabi kombinatsioonis kiiritusraviga koos samaaegse tsisplatiiniga (n = 361), oli hüpotüreooosi esinemissagedus 24,7%, kõik 1. või 2. raskusastmega. Pembrolizumabi ja aksitiniibi või lenvatinibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel (n = 1456) oli hüpotüreooosi esinemissagedus 46,2% (kõik raskusastmed) ning 0,8% oli 3. või 4. raskusastmega. Melanoomi, NSCLC ja RCC-ga patsientidel, kes said ravi pembrolizumabi monoterapiaga adjuvantravi rühmas (n = 2060), oli hüpotüreooosi esinemissagedus 18,5% ning enamik juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega.

Immuunvahendatud nahareaktsioonid

Immuunvahendatud raskeid nahareaktsioone esines 130 (1,7%) patsiendil, sh 2., 3., 4. ja 5. astme juhud vastavalt 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) ja 1 (< 0,1%) pembrolizumabiga ravitud patsiendil. Mediaanne aeg raskete nahareaktsioonide alguseni oli 2,8 kuud (vahemikus 2 päeva kuni 25,5 kuud). Mediaanne kestus oli 1,9 kuud (vahemikus: 1 päev kuni 47,1+ kuud). Raske nahareaktsiooni tõttu katkestati ravi pembrolizumabiga 18 (0,2%) patsiendil. Rasked nahareaktsioonid lahenesid 95 patsiendil, 2-l jääknähtudega.

Harvadel juhtudel esines SJS ja TEN juhtumeid, mis mõnel juhul lõppesid surmaga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Allogeense HSCT tüsistused cHL korral

Uuringus KEYNOTE-013 osalenud 14-st patsiendist, kellel pärast ravi pembrolizumabiga jätkati allogeense HSCT-ga, tekkis 6 patsiendil äge GVHD ja 1 patsiendil krooniline GVHD, ükski neist juhtudest ei lõppenud surmaga. Kahel patsiendil tekkis maksa VOD, mis ühel juhul lõppes surmaga. Ühel patsiendil tekkis siirdamisjärgne sündroom (*engraftment syndrome post-transplant*).

Uuringus KEYNOTE-087 osalenud 32-st patsiendist, kellel pärast ravi pembrolizumabiga jätkati allogeense HSCT-ga, tekkis 16 patsiendil äge GVHD ja 7 patsiendil krooniline GVHD, mis kahel juhul lõppesid surmaga. Ühelgi patsiendil ei tekkinud maksa VOD. Ühelgi patsiendil ei tekkinud siirdamisjärgset sündroomi.

Uuringus KEYNOTE-204 osalenud 14-st patsiendist, kellel pärast ravi pembrolizumabiga jätkati allogeense HSCT-ga, tekkis 8 patsiendil äge GVHD ja 3 patsiendil krooniline GVHD, ükski neist juhtudest ei lõppenud surmaga. Ühelgi patsiendil ei tekkinud maksa VOD. Ühel patsiendil tekkis siirdamisjärgne sündroom.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni kasutamisel RCC korral

Ühes kliinilises uuringus, kus eelnevalt ravimata RCC-ga patsiendid said pembrolizumabi kombinatsioonis aksitiniibiga, täheldati oodatavast suurema esinemissagedusega 3. ja 4. raskusastme ALAT-i aktiivsuse suurenemist (20%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist (13%). Aja mediaan ALAT-i aktiivsuse suurenemise alguseni oli 2,3 kuud (vahemik: 7 päeva kuni 19,8 kuud). Kõigist patsientidest, kellel esines ALAT-i väärtuste suurenemine ≥ 3 korda üle ULN (2...4. raskusaste, n = 116), taandus ALAT 0...1. raskusastmeni 94%-l. Viiskümmend üheksa protsenti ALAT-i aktiivsuse suurenemisega patsientidest said süsteemseid kortikosteroide. Paranenud patsientidest 92 (84%) taastaldas ravi kas pembrolizumabi (3%) või aksitiniibi (31%) monoterapiaga või mõlema ravimiga (50%). Neist patsientidest 55%-l ei esinenud korduvat ALAT-i aktiivsuse suurenemist > 3 korda üle ULN; kõik

patsiendid, kellel esines korduv ALAT-i aktiivsuse suurenemine > 3 korda üle ULN, paranesid.
5. raskusastme maksa kõrvaltoimeid ei esinenud.

Kõrvalekalded laborianalüüsides

Pembrolizumabi monoterapiaga ravi saavatel patsientidel esines ravieelse tasemega võrreldes 3. või 4. raskusastmeni ulatuvaid kõrvalekaldeid laboratoorsetes analüüsides järgmise protsentuaalse osakaaluga: lümfotsüütide arvu vähenemine 9,9%, naatriumisisalduse vähenemine 7,3%, hemoglobiinisalduse vähenemine 5,7%, glükoosisalduse suurenemine 4,6%, fosfaadisisalduse vähenemine 4,5%, ALAT aktiivsuse suurenemine 3,1%, ASAT aktiivsuse suurenemine 2,9%, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine 2,6%, kaaliumisisalduse vähenemine 2,2%, neutrofiilide arvu vähenemine 2,1%, bilirubiinisalduse suurenemine 1,7%, trombotsüütide arvu vähenemine 1,7%, kaaliumisisalduse suurenemine 1,7%, kaltsiumisisalduse suurenemine 1,6%, albumiinisalduse vähenemine 1,4%, kaltsiumisisalduse vähenemine 1,3%, kreatiniinisalduse suurenemine 1,2%, leukotsüütide arvu vähenemine 0,8%, magneesiumisisalduse suurenemine 0,8%, glükoosisalduse vähenemine 0,6%, magneesiumisisalduse vähenemine 0,2% ja naatriumisisalduse suurenemine 0,2%.

Patsientide seas, kes said ravi pembrolizumabi ja kemoterapia, kiiritusravi või kemoradioterapia kombinatsiooniga, olid nende patsientide protsentuaalsed osakaalud, kellel esines laboratoorsete kõrvalekallete muutus võrreldes ravieelsega astmeni 3 või 4, järgmised: neutrofiilide arvu vähenemine 36,2%, lümfotsüütide arvu vähenemine 31,9%, leukotsüütide arvu vähenemine 23,7%, hemoglobiini vähenemine 20,3%, trombotsüütide arvu vähenemine 11,8%, naatriumi sisalduse vähenemine 9,6%, kaaliumi sisalduse vähenemine 7,8%, fosfaadi sisalduse vähenemine 7,2%, glükoosi sisalduse suurenemine 5,5%, ALAT aktiivsuse suurenemine 5,2%, ASAT aktiivsuse suurenemine 4,6%, kaltsiumi sisalduse vähenemine 3,4%, bilirubiini sisalduse suurenemine 3,0%, kaaliumi sisalduse suurenemine 2,9%, kreatiniini sisalduse suurenemine 2,9%, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine 2,4%, albumiini sisalduse vähenemine 2,2%, kaltsiumi sisalduse suurenemine 1,6%, glükoosi sisalduse vähenemine 0,8% ja naatriumi sisalduse suurenemine 0,4%.

Pembrolizumabi ja aksitiniibi või lenvatiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientide seas oli patsientide protsentuaalne osakaal, kellel esines muutus algväärtusest 3. või 4. raskusastme laboratoorse kõrvalekaldeeni, järgmine: lipaasi aktiivsuse suurenemine 23,0% (ei määratud pembrolizumabi ja aksitiniibiga ravitud patsientidel), lümfotsüütide arvu vähenemine 12,3%, naatriumisisalduse vähenemine 11,4%, amülaasi aktiivsuse suurenemine 11,2%, triglütseriidide sisalduse suurenemine 11,2%, ALAT-i aktiivsuse suurenemine 10,4%, ASAT-i aktiivsuse suurenemine 8,9%, glükoosisalduse suurenemine 7,8%, fosfaadisisalduse vähenemine 6,8%, kaaliumisisalduse vähenemine 6,1%, kaaliumisisalduse suurenemine 5,1%, kolesteroolisisalduse suurenemine 4,5%, kreatiniinisalduse suurenemine 4,4%, hemoglobiinisalduse vähenemine 4,2%, neutrofiilide arvu vähenemine 4,0%, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine 3,1%, trombotsüütide arvu vähenemine 3,0%, bilirubiinisalduse suurenemine 2,8%, kaltsiumisisalduse vähenemine 2,2%, magneesiumisisalduse suurenemine 2,2%, leukotsüütide arvu vähenemine 1,7%, magneesiumisisalduse vähenemine 1,5%, protrombiini INR suurenemine 1,5%, glükoosisalduse vähenemine 1,4%, albumiinisalduse vähenemine 1,2%, kaltsiumisisalduse suurenemine 1,0%, naatriumisisalduse suurenemine 0,4% ja hemoglobiinisalduse suurenemine 0,1%.

Immunogeensus

Kliinilises uuringus, kus patsiente raviti subkutaanselt manustatava KEYTRUDA süstelahusega annuses 790 mg iga 6 nädala järel või intravenoosselt manustatava pembrolizumabiga annuses 400 mg iga 6 nädala järel, kusjuures subkutaanse pembrolizumabi ravi kestuse mediaan ületas 6 kuud (vahemik: 1 päev kuni 12,5 kuud), arenesid ravitekked pembrolizumabi vastased antikehad 1,4%-l patsientidest (3/211) ja neutraliseerivad antikehad arenesid 0,5%-l patsientidest (1/211). Intravenoosse pembrolizumabi harus arenesid ravitekked pembrolizumabi vastased antikehad 0,9%-l patsientidest (1/114) ja neutraliseerivad antikehad arenesid 0%-l patsientidest (0/114). Puudusid tõendid farmakokineetika või ohutusprofili muutuste kohta seoses pembrolizumabi vastaste siduvate või neutraliseerivate antikehade tekkega. Pembrolizumabi immunogeensusprofiil subkutaanse pembrolizumabi puhul oli kooskõlas intravenoosse pembrolizumabi teadaoleva immunogeensusprofiiliga.

Alfa-berahüaluronidaasi vastaste ravitekkete antikehade esinemissagedus oli 1,5% (3/194), kusjuures kõigil kolmel isikul registreeriti väikese väärtusega tiitrid ning rekombinantse alfa-berahüaluronidaasi süsteemne kontsentratsioon ei olnud määratav. Pärast subkutaanse pembrolizumabi manustamist tekkivate rekombinantse alfa-berahüaluronidaasi vastaste antikehade kliiniline tähendus on teadmata.

Lapsed

Subkutaanne ravimvorm

Pembrolizumabi süstelahuse ohutust lastel ei ole kliinilistes uuringutes tõestatud.

Intravenoosne ravimvorm

Pembrolizumabi ohutust monoterapiana on hinnatud 161 lapsel vanuses 9 kuud kuni 17 aastat, kellel oli kaugelearenenud melanoom, lümfoom või PD-L1 positiivne kaugelearenenud, retsidiiveerunud või refraktaarne soliidne kasvaja, annusega 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel I/II faasi uuringus KEYNOTE-051. cHL populatsioonis (n = 22) olid 11...17-aastased patsiendid. Lastel oli ohutusprofiil üldiselt sarnane sellega, mida täheldati pembrolizumabiga ravitud täiskasvanud patsientidel. Kõige sagedamad kõrvaltoimed (teatati vähemalt 20%-l lastest) olid pürekia (33%), oksendamine (30%), peavalu (26%), kõhuvalu (22%), aneemia (21%), köha (21%) ja kõhukinnisus (20%). Enamik monoterapiat puhul teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Seitsmekümne kuuel patsiendil (47,2%) oli vähemalt üks 3. kuni 5. raskusastme kõrvaltoime, neist 5 patsiendil (3,1%) oli vähemalt üks kõrvaltoime, mis põhjustas surma. Esinemissagedused põhinevad kõigil teatatud ravimi kõrvaltoimetest, sõltumata uurija hinnangust põhjuslikule seosele. Praegu puuduvad pikaajalised ohutusandmed pembrolizumabi kasutamise kohta IIB, IIC ja III staadiumi melanoomiga noorukite adjuvantravis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pembrolizumabi üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajate ained, PD-1/PDL-1 (programmeeritud rakusurma valk 1/programmeeritud rakusurma ligand 1) inhibiitorid, ATC kood: L01FF02

KEYTRUDA süstelahus sisaldab toimeainet pembrolizumabi, mis tagab ravimpreparaadi ravitoime, ja rekombinantset alfa-berahüaluronidaasi (inimese hüaluronidaas PH20 variant), ensüümi, mis ajutiselt ja paikseti lõhub hüaluronaani. Hüaluronaan on polüsahhariid, mida leidub subkutaanse koe ekstratsellulaarses matriksis. Rekombinantse alfa-berahüaluronidaasi toimel paraneb dispersioon ja läbitavus, mis hõlbustab samaaegselt subkutaanselt manustatud ravimpreparaadi sihtkohta jõudmist.

Toimemehhanism

KEYTRUDA on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 (programmeeritud rakusurma 1. tüüpi, *programmed cell death-1*) retseptoriga ja blokeerib selle koostoime ligandidega PD-L1 ja PD-L2. PD-1 retseptor on T-raku aktiivsuse negatiivne regulaator; on näidatud, et see osaleb T-raku immuunvastuste kontrollimisel. KEYTRUDA potentseerib T-raku vastuseid, sealhulgas kasvajakasvatajate vastuseid blokeerides PD-1 seondumist PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud

antigeeni esitlevates rakkudes ja võivad olla ekspresseeritud kasvaja või teiste rakkude poolt kasvaja mikrokeskkonnas.

Lenvatiniibi antiangiogeenne toime (multi-TKI) kombinatsioonis pembrolizumabi immunostimuleeriva toimega (anti-PD-1) viib kasvaja mikrokeskkonnas T-rakkude suurenenud aktivatsioonini, mis aitab ületada esmast ja omandatud resistentsust immuunravi suhtes ning võib parandada kasvaja ravivastust võrreldes kummagi raviga eraldi. Prekliinilistes hiirte mudelites on näidatud, et PD-1 pluss TKI inhibiitorid võimendasid kasvajakasvatust aktiivsust võrreldes kummagi toimeainega eraldi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Intravenoosse pembrolizumabi annuseid 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel, 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel ja 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel hinnati melanoomi või varem ravitud NSCLC kliinilistes uuringutes. Põhinedes modelleeritud ja simuleeritud annuse/ekspositsiooni seostele pembrolizumabi efektiivsuse ja ohutusega, puuduvad kliiniliselt olulised ohutuse või efektiivsuse erinevused intravenoosse pembrolizumabi heakskiidetud annustamisskeemide puhul annustes 200 mg iga 3 nädala järel, 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel ja 400 mg iga 6 nädala järel.

Subkutaanse pembrolizumabi annustega 790 mg iga 6 nädala järel või 395 mg iga 3 nädala järel saavutatud ekspositsioonid jäävad samasse vahemikku intravenoosse pembrolizumabi annustega saavutatud ekspositsioonidega.

Subkutaanne ravimvorm

Uuring MK-3475A-D77

Uuring MK-3475A-D77 oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud aktiivse kontrolliga uuring, mis viidi läbi subkutaanse ja intravenoosse pembrolizumabi (mõlemad kombinatsioonis kemoterapiaga) võrdlemiseks metastaatilise, lamerakulise või mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud varem saanud metastaatilise NSCLC süsteemset ravi ja kellel ei esinenud EGFR, ALK ega ROS1 genoomseid kasvajaaberratsioone. Uuringu MK-3475A-D77 eesmärk oli hinnata pembrolizumabi mudeli põhise 1. tsükli AUC_{0...6nd} ja tasakaaluseisundi (3. tsüklil) C_{trough} samaväärsust subkutaanselt manustatava pembrolizumabi võrdluses intravenoosse pembrolizumabiga (esmane tulemusnäitaja). Teiste tulemusnäitajate hulka kuulusid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) hinnatuna pimemeetodil sõltumatu keskse läbivaatuse (*blinded independent central review*, BICR) käigus soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) versiooni 1.1 põhjal, ja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis oli 2 raviaasta jooksul vajanud süsteemset ravi; meditsiiniline seisund, mille tõttu oli vajalik immunosupressioon; ning patsiendid, kes olid saanud > 30 Gy rindkere kiiritusravi eelnenud 26 nädala jooksul. Randomiseerimine stratifitseeriti ECOG sooritusvõime staatuse (0 vs. 1), histoloogia (lamerakuline vs. mittelamerakuline), PD-L1 TPS (< 50% vs. ≥ 50%) ja geograafilise piirkonna (Ida-Aasia vs. Põhja-Ameerika/Lääne-Euroopa/Austraalia/Uus-Meremaa vs. ülejäänud maailm) järgi.

Patsiendid randomiseeriti (2 : 1) saama kas 790 mg pembrolizumabi subkutaanselt iga 6 nädala järel koos plaatinat sisaldava kaksikkemoterapiaga või 400 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 6 nädala järel koos plaatinat sisaldava kaksikkemoterapiaga. Histoloogial põhinevad kemoterapia skeemid on järgmised:

- Mittelamerakuline NSCLC: pemetrekseed 500 mg/m² ja plaatinat sisaldav kemoterapia (tsisplatiin 75 mg/m² või karboplatiin AUC 5 mg/ml/min) intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli, seejärel pemetrekseed 500 mg/m² intravenoosselt iga 3 nädala järel.
- Lamerakuline NSCLC: karboplatiin AUC 6 mg/ml/min ja taksaan (paklitaksel 200 mg/m² iga 21-päevase tsükli esimesel päeval või nab-paklitaksel 100 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval) intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli.

Ravi subkutaanse pembrolizumabi või intravenoosse pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST 1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, vastuvõetamatu toksilisuseni või maksimaalselt 18 tsükli (ligikaudu 24 kuud). Ravi subkutaanse pembrolizumabiga või intravenoosse pembrolizumabiga võis taastalustada järgnenud haiguse progressiooni korral ning manustada veel kuni 9 tsükli (ligikaudu 1 aasta). Kasvaja staatust hinnati iga 6 nädala järel kuni 18. nädalani, iga 9 nädala järel kuni 45. nädalani ja edaspidi iga 12 nädala järel.

Uuringus MK-3475A-D77 osalenud 377 patsiendi (251 patsienti subkutaanse pembrolizumabi harus ja 126 patsienti intravenoosse pembrolizumabi harus) algaseme omadused olid järgmised: vanuse mediaan 65 aastat (vahemik: 37 kuni 87); 53% vanuses 65 aastat või enam ja 14% vanuses 75 aastat või enam; 71% mehed; 63% valgest rassist, 29% asiadid, 3% mustanahalised, 4% segarassist; 31% Hispaania või Ladina-Ameerika päritolu; 35% ja 65% ECOG sooritusvõime staatusega vastavalt 0 või 1. Üheksateistkümnel protsendil oli PD-L1 TPS $\geq 50\%$; 34%-l oli lamerakulise histoloogiaga kasvaja ning 66%-l mittelamerakulise histoloogiaga kasvaja; 9%-l olid anamneesis peaju metastaasid.

790 mg pembrolizumabi subkutaanseks manustamiseks vajaliku aja mediaan oli 2 minutit (vahemik: 1 kuni 12 minutit).

Jälgimisaja mediaan oli 8,6 kuud (vahemik: 0,2...16,4 kuud). Tabelis 3 on kokku võetud objektiivse ravivastuse määra (ORR) efektiivsustulemused.

Tabel 3. Efektiivsustulemused uuringus MK-3475A-D77

Tulemusnäitaja	Subkutaanne pembrolizumab + plaatinat sisaldav kaksikkemoteraapia n = 251	Intravenoosne pembrolizumab + plaatinat sisaldav kaksikkemoteraapia n = 126
Objektiivse ravivastuse määr*		
ORR [†] % (95% CI)	45,4% (39,1; 51,8)	42,1% (33,3; 51,2)
ORR erinevus [‡] (95% CI)	3,5% (-7,0; 13,7)	

* Kirjeldavad analüüsid

[†] Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[‡] s.c. miinus i.v. haru; põhineb stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodil

Intravenoosne ravimvorm

Melanoom

KEYNOTE-006: Kontrolliga uuring melanoomi patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises avatud, kontrolliga III faasi uuringus KEYNOTE-006, kus raviti kaugelearenenud melanoomiga patsiente, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 (n = 279) või 3 nädala järel (n = 277) või ipilimumabi 3 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel (n = 278). Ei olnud nõutud, et patsiendid, kellel oli BRAF V600E mutatsiooniga melanoom, oleks saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnedid esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Kasvaja staatust hinnati 12. nädalal, seejärel iga 6 nädala järel kuni 48. nädalani ning seejärel iga 12 nädala järel.

834 patsiendist 60% olid mehed, 44% 65-aastased või vanemad (mediaanne vanus oli 62 aastat (vahemik: 18...89)) ja 98% olid valge rassi esindajad. Kuuekümmne viiel protsendil patsientidest oli

M1c staadium, 9%-l olid anamneesis ajumetastaasid, 66% ei olnud varem ravi saanud ja 34% oli saanud eelnevalt ühte ravi. Kolmekümne ühel protsendil oli ECOG sooritusvõime 1 ja 69%-l oli ECOG sooritusvõime 0 ning 32%-l oli LDH tase tõusnud. BRAF mutatsioonidest teatati 302 (36%) patsiendil. BRAF mutatsiooniga kasvaja patsientidest oli 139 (46%) saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, hinnatuna kombineeritud radioloogilise ja onkoloogilise hinnangu (*Integrated Radiology and Oncology Assessment*, IRO) alusel RECIST 1.1 põhjal, ja OS. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus. Tabelis 4 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga, lõplikus analüüsis, mis viidi läbi pärast minimaalselt 21 kuud kestnud järeljälgimist. Lõpliku analüüsi üldise elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplani-Meieri kõverad on näidatud joonistel 1 ja 2.

Tabel 4. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-006

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel n = 277	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel n = 279	Ipilimumab 3 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel n = 278
Üldine elulemus			
Juhuga patsientide arv (%)	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	Saavutamata (24; NA)	Saavutamata (22; NA)	16 (14; 22)
Progressioonivaba elulemus			
Juhuga patsientide arv (%)	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Parim objektiivne ravivastus			
ORR % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Täielik ravivastus	13%	12%	5%
Osaline ravivastus	23%	25%	8%
Ravivastuse kestus[‡]			
Mediaan kuudes (vahemik)	Saavutamata (2,0; 22,8+)	Saavutamata (1,8; 22,8+)	Saavutamata (1,1+; 23,8+)
%, kellel ravivastus püsib pärast 18 kuud	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes ipilimumabiga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

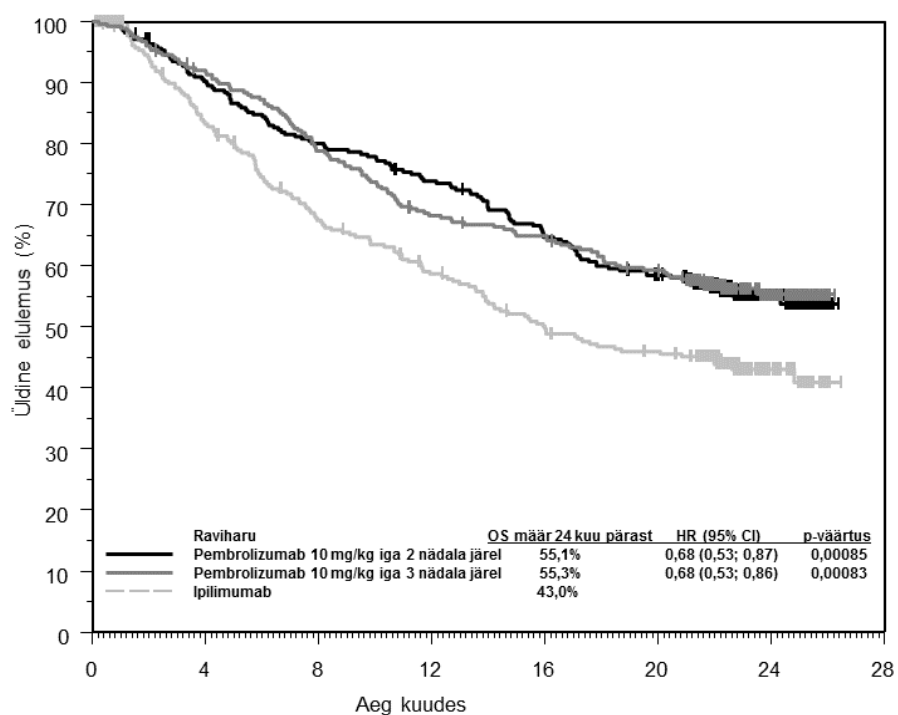
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[§] Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

NA = andmed puuduvad (*not available*)

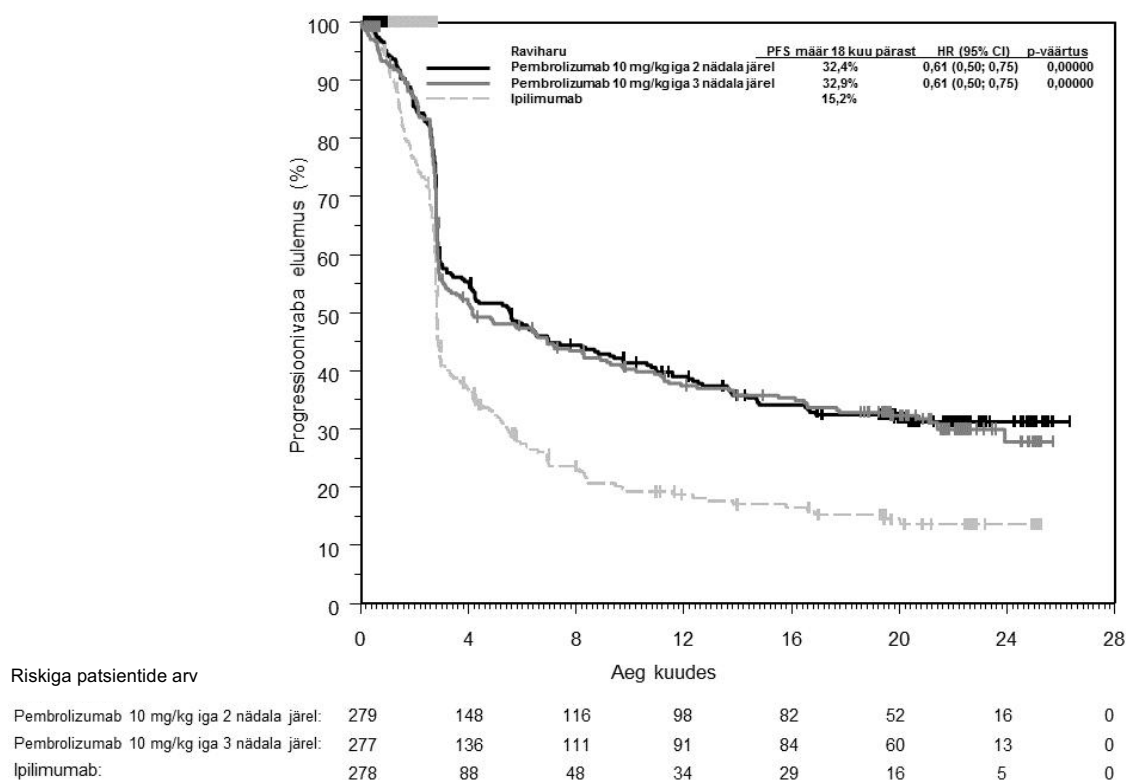
Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-006 (ravikavatsusega populatsioon)



Riskiga patsientide arv

	Aeg kuudes						
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 2 nädala järel:	279	249	221	202	176	156	44
Pembrolizumab 10 mg/kg iga 3 nädala järel:	277	251	215	184	174	156	43
Ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28

Joonis 2. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-006 (ravikavatsusega populatsioon)



KEYNOTE-002: Kontrollitud uuring melanoomiga patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises topeltpimedas kontrollitud uuringus KEYNOTE-002, kus osalesid kauglearenenud melanoomiga patsiendid, keda oli eelnevalt ravitud ipilimumabiga ja BRAF V600 mutatsiooni korral koos BRAF- või MEK-inhibiitoriga. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta (n = 180) või 10 mg/kg kehakaalu kohta (n = 181) iga 3 nädala järel või kemoteeraapiat (n = 179, sealhulgas dakarbasiin, temosolomiid, karboplatiin, paklitakseel või karboplatiin + paklitakseel). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines autoimmuunhaigus või kes said immunosupressiivset ravi; lisaks ei kaasatud patsiente, kellel olid anamneesis ipilimumabi ravist tingitud rasked või eluohtlikud immuunvahendatud kõrvaltoimed, mida määratleti kui mis tahes 4. raskusastme toksilisust või enam kui 12 nädala vältel kortikosteroidravi (> 10 mg prednisooni või sellega samaväärset ravimit ööpäevas) vajavat 3. raskusastme toksilisust; kellel oli kestev eelnevast ipilimumabi ravist tingitud ≥ 2 . raskusastme kõrvaltoime; kellel oli varem esinenud rasket ülitundlikkust teiste monoklonaalsete antikehade suhtes; kellel oli anamneesis pneumooniit või interstitsiaalne kopsuhaigus; kellel oli HIV-i, B-hepatiidi või C-hepatiidi infektsioon ja kellel oli ECOG sooritusvõime ≥ 2 .

Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnemise esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Kasvaja staatus hinnati 12. nädalal, seejärel iga 6 nädala järel kuni 48. nädalani ning seejärel iga 12 nädala järel. Kemoteeraapiat saanud patsientidel, kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progresseerumine pärast esimest haiguse kavandatud hindamist, oli võimalik üleminek kasutades topeltpimemenetlust ja saada pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel.

540 patsiendist 61% olid mehed, 43% 65-aastased või vanemad (mediaanne vanus oli 62 aastat (vahemik: 15...89)) ja 98% olid valge rassi esindajad. Kaheksakümne kahel protsendil oli M1c staadium, 73% oli eelnevalt saanud vähemalt kahte ja 32% patsientidest kolme või enamat süsteemset kaugelearenenud melanoomi ravi. Neljakümne viiel protsendil oli ECOG sooritusvõime 1, 40%-l oli LDH tase tõusnud ja 23%-l oli BRAF mutatsiooniga kasvaja.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, hinnatuna IRO alusel RECIST versiooni 1.1 põhjal, ja üldine elulemus. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus. Tabelis 5 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest lõplikus analüüsis eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel ja PFS-i Kaplani-Meieri kõver on näidatud joonisel 3. Mõlemas pembrolizumabi harus oli PFS parem võrreldes kemoteraapiaga ja pembrolizumabi annuste vahel erinevusi ei olnud. Pembrolizumabi ja kemoteraapia vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust lõplikus üldise elulemuse analüüsis, mida ei kohandatud ühest ravirühmast teise üle minemise võimalike segavate mõjude suhtes. Kemoteraapia rühma randomiseeritud patsientidest 55% viidi üle ning said järgnevalt ravi pembrolizumabiga.

Tabel 5. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-002

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel n = 180	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel n = 181	Kemoteraapia n = 179
Progressioonivaba elulemus			
Juhuga patsientide arv (%)	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
Üldine elulemus			
Juhuga patsientide arv (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-väärtus [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Mediaan kuudes (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Parim objektiivne ravivastus			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Täielik ravivastus	3%	7%	0%
Osaline ravivastus	19%	20%	5%
Ravivastuse kestus[§]			
Mediaan kuudes (vahemik)	22;8 (1,4+; 25,3+)	Saavutamata (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
%, kellel ravivastus püsib pärast 12 kuud	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

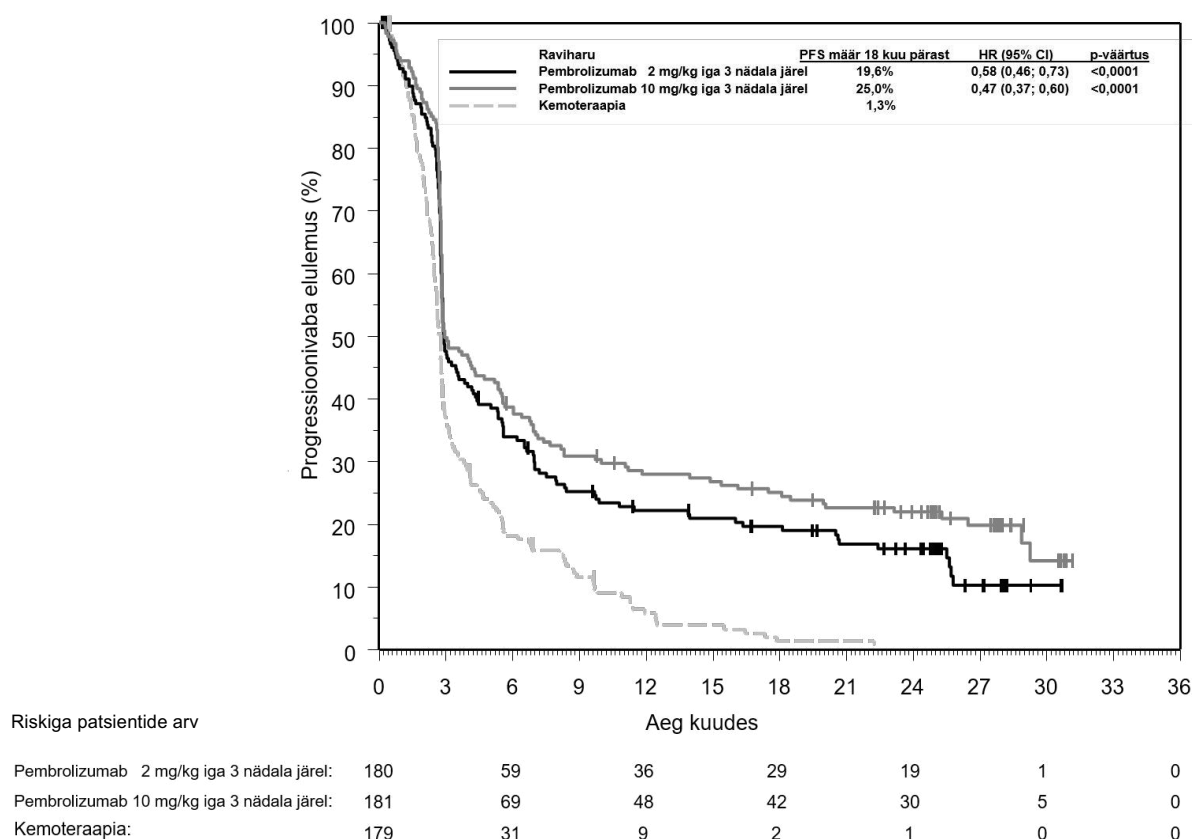
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Ei olnud statistiliselt märkimisväärne pärast mitmesuste korrigeerimist

[§] Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus lõplikus analüüsis

[¶] Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

Joonis 3. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-002 (ravikavatsusega populatsioon)



KEYNOTE-001: Avatud uuring melanoomiga patsientidel, kes olid saanud või ei olnud saanud eelnevalt ravi ipilimumabiga

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud melanoomiga patsientidel hinnati mittekontrollitud avatud uuringus KEYNOTE-001. Efektiivsust hinnati 276 patsiendil kahes kindlaksmääratud kohordis, kus ühes olid eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiendid (ja kui BRAF V600 mutatsioon positiivne, koos BRAF- või MEK-inhibiitoriga) ning teises ipilimumabi ravi mitte saanud patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Patsiente raviti pembrolizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnesisid esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, lubati ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitamiseni. Uuringust välja jätmise kriteeriumid oli sarnased nagu uuringus KEYNOTE-002.

Eelnevalt ipilimumabiga ravitud 2 mg/kg kehakaalu kohta pembrolizumabi saanud 89 patsiendist 53% olid mehed, 33% 65-aastased või vanemad ja mediaanne vanus oli 59 aastat (vahemik: 18...88). Kõik peale kahe patsiendi olid valge rassi esindajad. Kaheksakümne neljal protsendil oli M1c staadium ja 8%-l patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid. Seitsekümmend protsenti oli eelnevalt saanud vähemalt kahte ja 35% patsientidest kolme või enam süsteemset kaugelearenenud melanoomi ravi. BRAF mutatsioonidest teatati 13%-l uuringus osalenutest. Kõik BRAF mutatsiooniga kasvaja patsiendid olid saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

2 mg/kg kehakaalu kohta pembrolizumabi saanud eelnevalt ipilimumabiga mitte ravitud 51 patsiendist 63% olid mehed, 35% 65-aastased või vanemad ja mediaanne vanus oli 60 aastat (vahemik: 35...80). Kõik peale ühe patsiendi olid valge rassi esindajad. Kuuekümmend kolmel protsendil oli M1c staadium ja 2%-l patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid. Nelikümmend viis protsenti ei olnud eelnevalt saanud kaugelearenenud melanoomi ravi. BRAF mutatsioonidest teatati 20-l (39%) patsiendil. BRAF mutatsiooniga kasvaja patsientidest 10 (50%) oli saanud eelnevalt ravi BRAF-inhibiitoriga.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR hinnatuna RECIST 1.1-l põhineva sõltumatu ülevaate alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid haiguse kontrolli määr (sealhulgas täielik ravivastus, osaline ravivastus ja stabiilne haigus), ravivastuse kestus, PFS ja üldine elulemus. Kasvaja ravivastust hinnati 12-nädalaste vahemike järel. Tabelis 6 on toodud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest eelnevat ipilimumabi ravi saanud või mitte saanud patsientidel, kes said pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta. Kokkuvõtte põhineb kõigi patsientide minimaalsel järeljälgimisperioodil pikkusega 30 kuud.

Tabel 6. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-001

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel n = 89	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel eelnevalt ipilimumabiga ravi mittesaanud patsientidel n = 51
Parim objektiivne ravivastus* IRO[†] põhjal		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Täielik ravivastus	7%	12%
Osaline ravivastus	19%	24%
Haiguse kontrolli määr, % [‡]	48%	49%
Ravivastuse kestus[§]		
Mediaan kuudes (vahemik)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
%, kellel ravivastus püsib 24 kuu pärast [¶]	75%	71%
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
PFS-i määr 12 kuu möödudes	34%	38%
Üldine elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	18,9 (11; puudub)	28,0 (14; puudub)
Üldise elulemuse määr 24 kuu möödudes	44%	56%

* Hõlmab patsiente, kellel ei olnud ravieelselt mõõdetavat haigust sõltumatu radioloogilise hinnangu põhjal

† IRO = Kombineeritud radioloogiline ja onkoloogiline hinnang RECIST 1.1 alusel

‡ Põhineb stabiilse haiguse parimal ravivastusel või paremal seisundil

§ Põhineb patsientidel, kellel oli sõltumatu hinnangu põhjal kinnitatud ravivastus, alates ravivastuse esmakordse registreerimise kuupäevast; n = 23 eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiendid; n = 18 ipilimumabiga ravi mittesaanud patsiendid

¶ Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

Eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsientidel (n = 84) ja ipilimumabiga ravi mitte saanud patsientidel (n = 52), kes said 10 mg/kg kehakaalu kohta pembrolizumabi iga 3 nädala järel olid sarnased tulemused iga 3 nädala järel 2 mg/kg kehakaalu kohta pembrolizumabi saanud patsientidel täheldatuga.

Patsientide alarühmade analüüsid

BRAF mutatsiooni staatus melanoomi korral

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-002 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kellel oli metsikut tüüpi BRAF (n = 414, 77%) või kes olid BRAF mutatsiooniga ja olid saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 126, 23%), nagu on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Efektiivsustulemused BRAF mutatsiooni staatuse järgi uuringus KEYNOTE-002

	BRAF metsikut tüüpi		BRAF mutatsiooniga ilma eelneva BRAF ravita	
	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel (n = 136)	Kemoteraapia (n = 137)	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel (n = 44)	Kemoteraapia (n = 42)
Tulemusnäitaja				
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-006 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kellel oli metsikut tüüpi BRAF (n = 525, 63%), kes olid BRAF mutatsiooniga ega olnud saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 163, 20%) ning kes olid BRAF mutatsiooniga ja olid saanud eelnevalt BRAF ravi (n = 139, 17%), nagu on kokku võetud tabelis 8.

Tabel 8. Efektiivsustulemused BRAF mutatsiooni staatuse järgi uuringus KEYNOTE-006

	BRAF metsikut tüüpi		BRAF mutatsiooniga ilma eelneva BRAF ravita		BRAF mutatsiooniga ja eelnevalt BRAF ravi saanud	
	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n = 170)	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n = 55)	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab (n = 52)
Tulemusnäitaja						
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

PD-L1 staatus melanoomi korral

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-002 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kes olid PD-L1 positiivsed (PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ kasvajakudedes ja kasvajaga seotud immuunrakkudes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajakudede – MEL skoor (melanoomi skoor)) võrdluses PD-L1 negatiivsetega. PD-L1 ekspressiooni analüüsiti retrospektiivselt 22C3 PD-L1 vastaste antikehade immunohistokeemilise (*immunohistochemistry*, IHC) uuringuga. PD-L1 ekspressiooni suhtes hinnatavatest patsientidest (79%) olid 69% (n = 294) PD-L1 positiivsed ja 31% (n = 134) PD-L1 negatiivsed. Tabelis 9 on kokku võetud efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi.

Tabel 9. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-002

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel	Kemoteraapia	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel	Kemoteraapia
	PD-L1 positiivne		PD-L1 negatiivne	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Alarühma analüüs viidi läbi osana KEYNOTE-006 uuringu lõplikust analüüsist patsientidel, kes olid PD-L1 positiivsed (n = 671, 80%) võrdluses PD-L1 negatiivsetega (n = 150, 18%). PD-L1 ekspressiooni suhtes hinnatavatest patsientidest (98%) olid 82% PD-L1 positiivsed ja 18% PD-L1 negatiivsed. Tabelis 10 on kokku võetud efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi.

Tabel 10. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-006

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel (koondandmed)	Ipilimumab
	PD-L1 positiivne		PD-L1 negatiivne	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoteraapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Silma melanoom

KEYNOTE-001 uuringus osalenud 20-l silma melanoomiga patsiendil ei teatatud tegelikust ravivastusest; stabiilsest haigusest teatati 6 patsiendil.

KEYNOTE-716: Platseebokontrolliga adjuvantravi uuring resetseeritud IIB või IIC staadiumi melanoomiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-716, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring resetseeritud IIB või IIC staadiumi melanoomiga patsientidel. Kokku 976 patsienti randomiseeriti (1:1) saama 200 mg pembrolizumabi iga kolme nädala järel (või laste [12...17-aastased] annust 2 mg/kg intravenoosselt [maksimaalselt kuni 200 mg] iga kolme nädala järel) (n = 487) või platseebot (n = 489) kuni ühe aasta jooksul või kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt Ameerika Vähiuuringute Ühiskomitee (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) 8. väljaande T-staadiumile. Aktiivse autoimmuunhaiguse, immunosupressiooni nõudva haigusseisundi või limaskestade või silma melanoomiga patsiendid ei sobinud uuringusse. Patsiendid, kes said eelnevalt muud melanoomi ravi kui kirurgiline operatsioon, ei sobinud uuringusse. Patsiendid käisid alates randomiseerimisest nelja aasta jooksul radioloogilisel diagnostilisel uuringul iga 6 kuu järel ning seejärel 5. randomiseerimisele järgneval aastal üks kord või kuni haiguse retsidiivini, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena.

Nende 976 patsiendi ravieelsed omadused olid järgnevad: vanuse mediaan 61 aastat (vahemik: 16...87; 39% vanuses 65 või enam aastat; 2 noorukit [üks kummaski raviharus]); 60% mehed; ECOG sooritusvõime skoor 0 (93%) ja 1 (7%). Kuuekümne neljal protsendil oli IIB staadium ja 35%-l IIC staadium.

Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid uurija hinnangul retsidiividevaba elulemus (*recurrence-free survival*, RFS) kogupopulatsioonis, kus RFS-i defineeriti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni esimese retsidiivi ilmnemise kuupäevani (lokaalne, piirkondlik või kaugmetastaas) või surmani, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Teised tulemusnäitajad olid kaugmetastaasidevaba elulemus (*distant metastasis-free survival*, DMFS) ja OS kogu populatsioonis. Selle analüüsi ajal OS-i vormikohaselt ei hinnatud. Uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsiga tõestati algselt statistiliselt oluline RFS-i paranemine (HR 0,65; 95% CI 0,46; 0,92; p-väärtus = 0,00658) pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga. RFS-i tulemused eelnevalt määratletud lõplikus analüüsis jälgimisperioodi mediaaniga 20,5 kuud on kokku võetud tabelis 11. Ajakohastatud RFS-i tulemused jälgimisperioodi mediaaniga 38,5 kuud olid kooskõlas RFS-i lõpliku analüüsiga pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,79) (vt joonis 4). Uuringus näidati DMFS-i statistiliselt olulist paranemist (HR 0,64; 95% CI 0,47; 0,88; p-väärtus = 0,00292) pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal jälgimisperioodi mediaaniga 26,9 kuud. DMFS-i tulemused eelnevalt määratletud lõplikus analüüsis jälgimisperioodi mediaaniga 38,5 kuud on kokku võetud tabelis 11 ja joonisel 5.

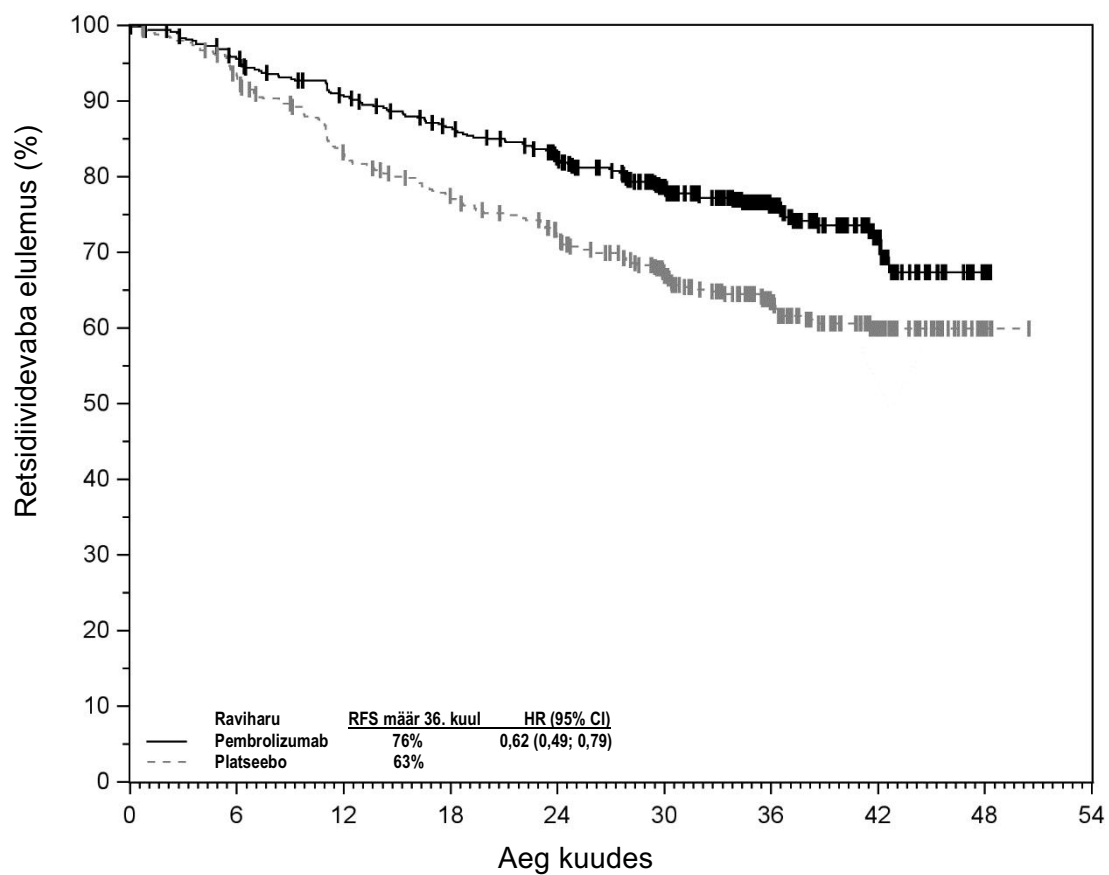
Tabel 11. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-716

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 487	Platseebo n = 489
RFS		
Juhuga patsientide arv (%)	72 (15%)	115 (24%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest) [†]	0,00046	
DMFS		
Juhuga patsientide arv (%)	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR, NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,59 (0,44; 0,79)	

* Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[†] Nominaalne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis on stratifitseeritud Ameerika Vähiuuringute Ühiskomitee (AJCC) 8. väljaande T-staadiumi järgi
NR = ei saanud

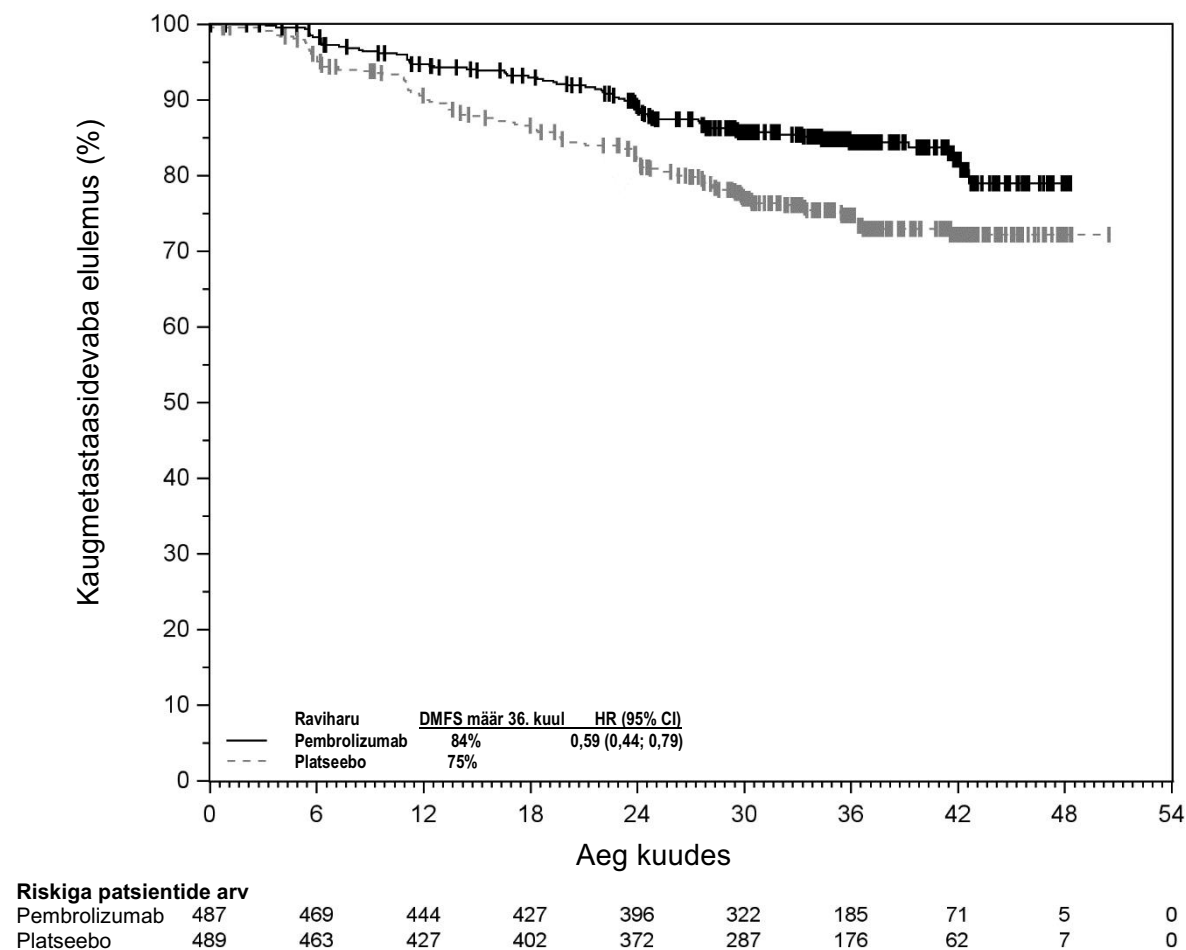
Joonis 4. Retsidiividevaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-716 (ravikavatsusega populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 5. Kaugmetastaasidevaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-716 (ravikavatsusega populatsioon)



KEYNOTE-054: Platseebokontrolliga adjuvantravi uuring täielikult resetseeritud III staadiumi melanoomiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-054, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring patsientidel, kellel oli täielikult resetseeritud IIIA (> 1 mm lümfisõlme metastaas), IIIB või IIIC staadiumi melanoom. Kokku 1019 täiskasvanud patsienti randomiseeriti (1:1) saama kas 200 mg pembrolizumabi iga kolme nädala järel (n = 514) või platseebot (n = 505) kuni ühe aasta jooksul, haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt AJCC 7. väljaande staadiumitele (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1...3 positiivset lümfisõlme vs. IIIC ≥ 4 positiivset lümfisõlme) ja geograafilisele piirkonnale (Põhja-Ameerika, Euroopa riigid, Austraalia ja teised riigid nagu määratud). Patsientidel pidi olema läbitud lümfisõlme dissektsioon ja (näidustuse olemasolul) kiiritusravi 13 nädala jooksul enne ravi alustamist. Aktiivse autoimmuunhaigusega, immunosupressiooni nõudva haigusseisundiga või limaskestade või silma melanoomiga patsiendid ei sobinud uuringusse. Patsiendid, kes said eelnevalt muud melanoomi ravi kui kirurgiline operatsioon või interferoon paksu esmase melanoomi raviks ja kellel puudusid tõendid lümfisüsteemi haaratusest, ei sobinud uuringusse. Pärast pembrolizumabi esimest annust käisid patsiendid radioloogilisel diagnostilisel uuringul esimese 2 aasta jooksul iga 12 nädala järel, seejärel 3. kuni 5. aastal iga 6 kuu järel ja edaspidi üks kord aastas.

Nende 1019 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: mediaanne vanus 54 aastat (25% vanuses 65 või rohkem aastat); 62% mehed; ECOG sooritusvõime skoor 0 (94%) ja 1 (6%). Kuueteistkümmel

protsendil oli IIIA staadium; 46% oli IIIB staadium; 18% oli IIIC staadium (1...3 positiivset lümfisõlme) ja 20% oli IIIC staadium (≥ 4 positiivset lümfisõlme); 50% oli BRAF V600 mutatsioon ja 44% oli BRAF metsik tüüp. PD-L1 ekspressiooni testiti retrospektiivselt IHC uuringuga, millega määrati 22C3 anti-PD-L1 antikehasid; 84% patsientidest oli PD-L1-positiivne melanoom (PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ kasvajakudedes ja kasvajaga seotud immuunrakkudes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajakudede). Sama skoorisüsteemi kasutati metastaatilise melanoomi puhul (MEL skoor).

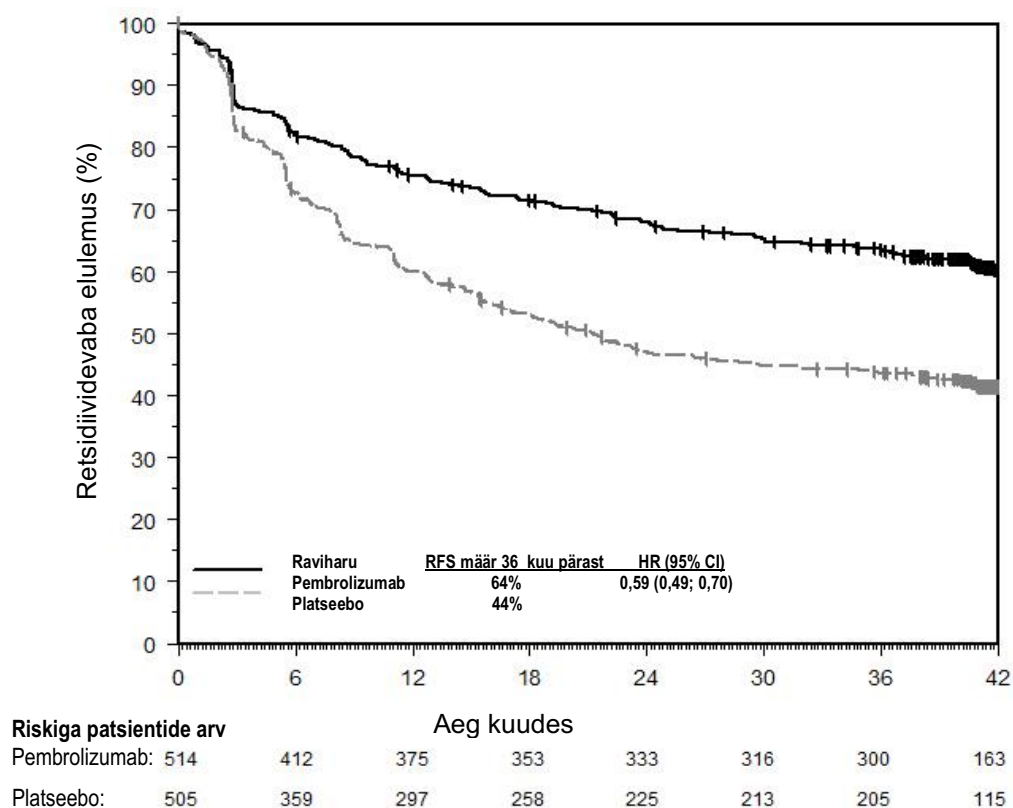
Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid uurija hinnangul RFS kogupopulatsioonis ja PD-L1 positiivsete tuumoritega populatsioonis, kus RFS defineeriti kui aeg randomiseerimise kuupäevast kuni esimese retsidiivi ilmumiseni kuupäevani (lokaalne, piirkondlik või kaugmetastaas) või surmani, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Teised tulemusnäitajad olid DMFS ja OS kogu populatsioonis ning PD-L1-positiivsete kasvajatega populatsioonis. Nende analüüsides ajal OS-i ametlikult ei hinnatud. Uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsiga tõestati algselt statistiliselt oluline RFS paranemine (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; p-väärtus $< 0,0001$) pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga. Ajakohastatud efektiivsustulemused jälgimisperioodi mediaaniga 45,5 kuud on kokku võetud tabelis 12 ja joonistel 6 ja 7.

Tabel 12. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-054

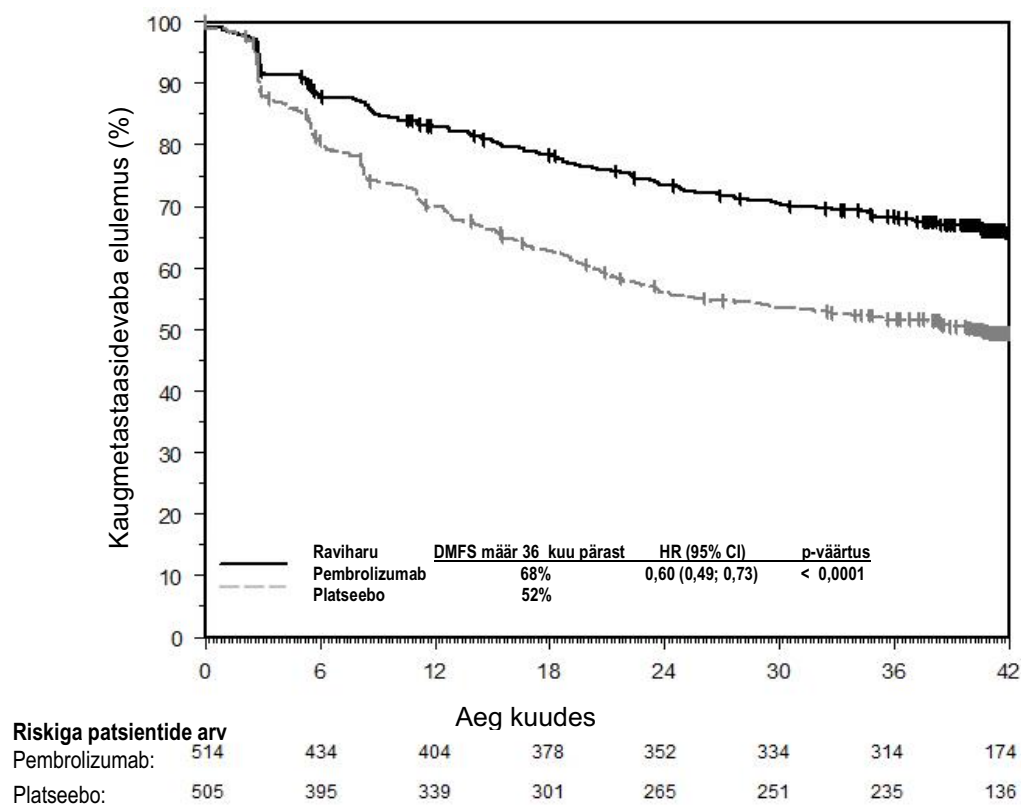
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 514	Platseebo n = 505
RFS		
Juhuga patsientide arv (%)	203 (40%)	288 (57%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Juhuga patsientide arv (%)	173 (34%)	245 (49%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR	40,0 (27,7; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest)	< 0,0001	

* Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal
NR = ei saanud

Joonis 6. Retsidiividevaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-054 (ravikavatsusega populatsioon)



Joonis 7. Kaugmetastaasidevaba elulemuse Kaplani Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-054 (ravikavatsusega populatsioon)



Alarühmade lõikes näidati ühtlast RFS-i ja DMFS-i paremust, kaasa arvatud kasvaja PD-L1 ekspressiooni, BRAF mutatsiooni staatuse ja haiguse staadiumi (AJCC 7. väljaande alusel) alarühmades. Need tulemused jäid püsima ka pärast reklassifitseerimist *post-hoc* analüüsi käigus kehtiva AJCC 8. väljaande staadiumite süsteemi alusel.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

KEYNOTE-671: neoadjuvant- ja adjuvantravi kontrolliga uuring resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis platinat sisaldava kemoterapiaga, mida manustati neoadjuvantravina ja jätkati adjuvantse monoterapiana, hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus KEYNOTE-671. Põhilised sobivuskriteeriumid olid varem ravi mittedaanud ja resetseeritava haigusega patsiendid, kellel oli suure retsidiiviriskiga NSCLC (II, IIIA või IIIB (N2) staadium vastavalt AJCC 8. väljaandele), sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Genoomsete kasvajaaberratsioonide või onkogeensete juhtmutatsioonide suhtes testimine ei olnud uuringusse kaasamisel kohustuslik.

Järgmised valikukriteeriumid määratlevad kõrge riskiga patsiendid, kes kuuluvad ravinäidustuse alla ja kajastavad populatsiooni, kus patsientidel on II...IIIB (N2) staadium vastavalt 8. väljaande staadiumite süsteemile: kasvaja suurus > 4 cm; või mis tahes suurusega kasvaja, millega kaasub kas N1 või N2 staatus; või kasvaja, mis tungivad rindkere struktuuridesse (haaravad otseselt parietaalset pleurat, rindkereseina, diafragmat, vahelihasenärvi, mediastinaalset pleurat, parietaalset perikardi, mediastiinumi, südant, suuri veresooni, hingetoru, tagasikulgevat kõrinärvi, söögitoru, lülisammast, *carina*'t); või kasvaja, mis haaravad peabronhi kasvaja suurusega > 4 cm; või kasvaja suurusega > 4 cm, mis põhjustavad obstruktiivset atelektaasi, mis ulatub kopsuväratini; või kasvaja, millel on eraldi sõlm(ed) primaarse kopsuvähiga samas või teises ipsilateraalses sagaras.

Näidustuse korral said patsiendid adjuvantset kiiritusravi enne adjuvantravi pembrolizumabiga või platseebot. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis vajab süsteemset ravi 2 aasta kestel enne ravi, või haigus, mis vajab immunosupressiooni. Randomiseerimine stratifitseeriti staadiumi (II vs. III), kasvaja PD-L1 ekspressiooni (TPS $\geq$ 50% või < 50%), histoloogia (lamerakuline vs. mitte-lamerakuline) ja geograafilise piirkonna (Ida-Aasia vs. mitte-Ida-Aasia) alusel.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- Raviharu A: neoadjuvantravi pembrolizumabi annusega 200 mg 1. päeval koos tsisplatiini annusega 75 mg/m² ja kas pemetrekseedi annusega 500 mg/m² 1. päeval või gemtsitabiini annusega 1000 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval kuni 4 tsükli. Pärast kirurgilist operatsiooni manustati 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel kuni 13 tsükli.
- Raviharu B: neoadjuvantravina platseebot 1. päeval koos tsisplatiini annusega 75 mg/m² ja kas pemetrekseedi annusega 500 mg/m² 1. päeval või gemtsitabiiniga 1000 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval kuni 4 tsükli. Pärast kirurgilist operatsiooni manustati platseebot iga 3 nädala järel kuni 13 tsükli.

Kõik uuringuravimid manustati intravenoosse infusiooni teel. Ravi pembrolizumabi või platseeboga jätkati kuni ravi lõpuni (17 tsükli), lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini, haiguse retsidiivini adjuvandi faasis, haiguse progressioonini patsientidel, keda ei opereeritud või kes sisenesid adjuvandi faasi pärast mittetäielikku resektsiooni, või vastuvõetamatu toksilisuseni. Kasvaja staatust hinnati ravieelselt, neoadjuvandi faasis 7. nädalal ja 13. nädalal ning 4 nädala jooksul enne adjuvandi faasi ravi alustamist. Pärast adjuvandi faasi algust hinnati kasvaja staatust iga 16 nädala järel kuni 3. aasta lõpuni ning edaspidi iga 6 kuu järel.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja mõõdikud olid OS ja uurija poolt hinnatud juhvava elulemus (*event-free survival*, EFS).

Teised efektiivsuse tulemusnäitaja mõõdikud olid täieliku patoloogilise ravivastuse (*pathological complete response*, pCR) määr ja olulise patoloogilise ravivastuse (*major pathological response*, mPR) määr hinnatuna pimendatud sõltumatu patoloogia hindamise (*blinded independent pathology review*, BIPR) kaudu.

Uuringus KEYNOTE-671 randomiseeriti kokku 797 patsienti: 397 patsienti pembrolizumabi harusse ja 400 platseebo harusse. Ravielised omadused olid järgmised: vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 26 kuni 83), 45% vanuses 65 aastat või vanemad; 71% mehed; 61% euroopiidsest rassist, 31% Aasia päritolu ja 2% mustanahalised. Kuuekümne kolmel protsendil ja 37%-l oli ECOG sooritusvõime vastavalt 0 või 1; 30%-l oli II staadiumi ja 70%-l oli III staadiumi haigus; 33%-l oli TPS $\geq$ 50% ja 67%-l oli TPS $<$ 50%; 43%-l olid lamerakulise histoloogiaga kasvaja ja 57%-l olid mitte-lamerakulise histoloogiaga kasvaja; 31% pärines Ida-Aasia piirkonnast. Neljal protsendil patsientidest olid EGFR mutatsioonid ja 66%-l oli EGFR mutatsioonide staatus teadmata. Kolmel protsendil patsientidest olid ALK translokatsioonid ja 68%-l oli ALK translokatsioonide staatus teadmata.

Kaheksakümmend üks protsenti pembrolizumabi ja plaatinat sisaldava kemoterapia haru patsientidest läbisid lõpliku kirurgilise ravi, võrreldes 76%-ga patsientidest plaatinat sisaldava kemoterapia harus.

Uuringus tõestati OS-i, EFS-i, pCR-i ja mPR-i statistiliselt olulist paranemist patsientidel, kes randomiseeriti saama pembrolizumabi ja plaatinat sisaldavat kemoterapiat koos järgneva pembrolizumabi monoterapiaga võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebot ja plaatinat sisaldavat kemoterapiat, millele järgnes ainult platseebo. Eelnevalt määratletud vaheanalüüsis (jälgimisperioodi mediaan 21,4 kuud (vahemik: 0,4 kuni 50,6 kuud)) oli EFS-i HR 0,58 (95% CI: 0,46, 0,72; $p < 0,0001$) patsientidel, kes randomiseeriti saama pembrolizumabi ja plaatinat sisaldavat kemoterapiat koos järgneva pembrolizumabi monoterapiaga võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebot ja plaatinat sisaldavat kemoterapiat, millele järgnes ainult platseebo. Selle analüüsi toimumise ajal ei olnud OS-i tulemused veel valmis.

Tabelis 13 on kokku võetud põhilised efektiivsusmõõdikud eelnevalt kindlaks määratud vaheanalüüsis jälgimisperioodi mediaaniga 29,8 kuud (vahemik: 0,4 kuni 62,0 kuud). OS-i ja EFS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 8 ja 9.

Tabel 13. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-671

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab koos kemoterapiaga / Pembrolizumab n = 397	Platseebo koos kemoterapiaga / Platseebo n = 400
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	110 (28%)	144 (36%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
Riskitiheduste suhe† (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-väärtus‡	0,00517	
EFS		
Juhuga patsientide arv (%)	174 (44%)	248 (62%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
Riskitiheduste suhe† (95% CI)	0,59 (0,48; 0,72)	

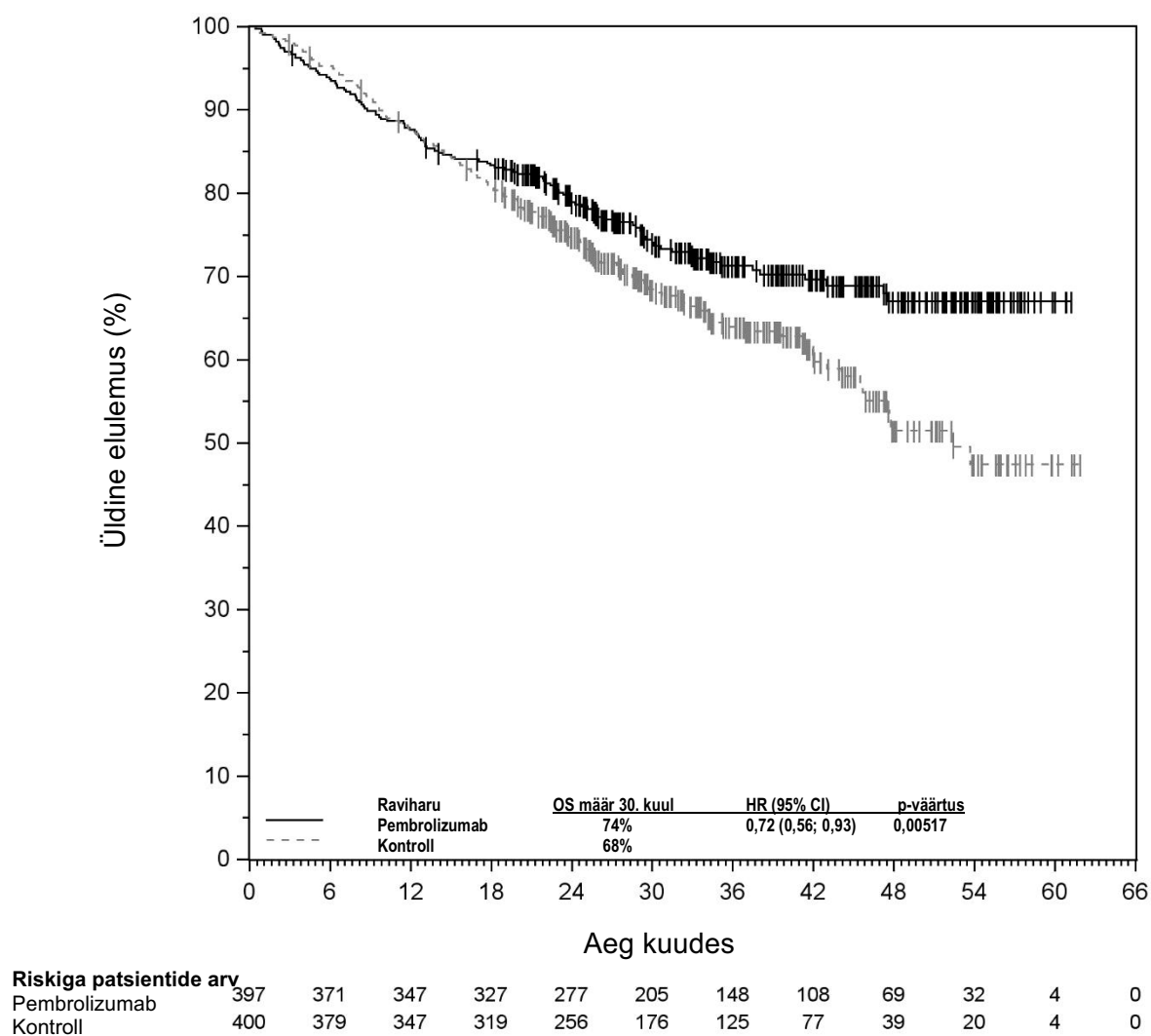
* Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

† Põhineb Coxi regressioonimudelil. Kaasmuutujaks on ravi, mis stratifitseeriti staadiumi, kasvaja PD-L1 ekspressiooni, histoloogia ja geograafilise piirkonna järgi

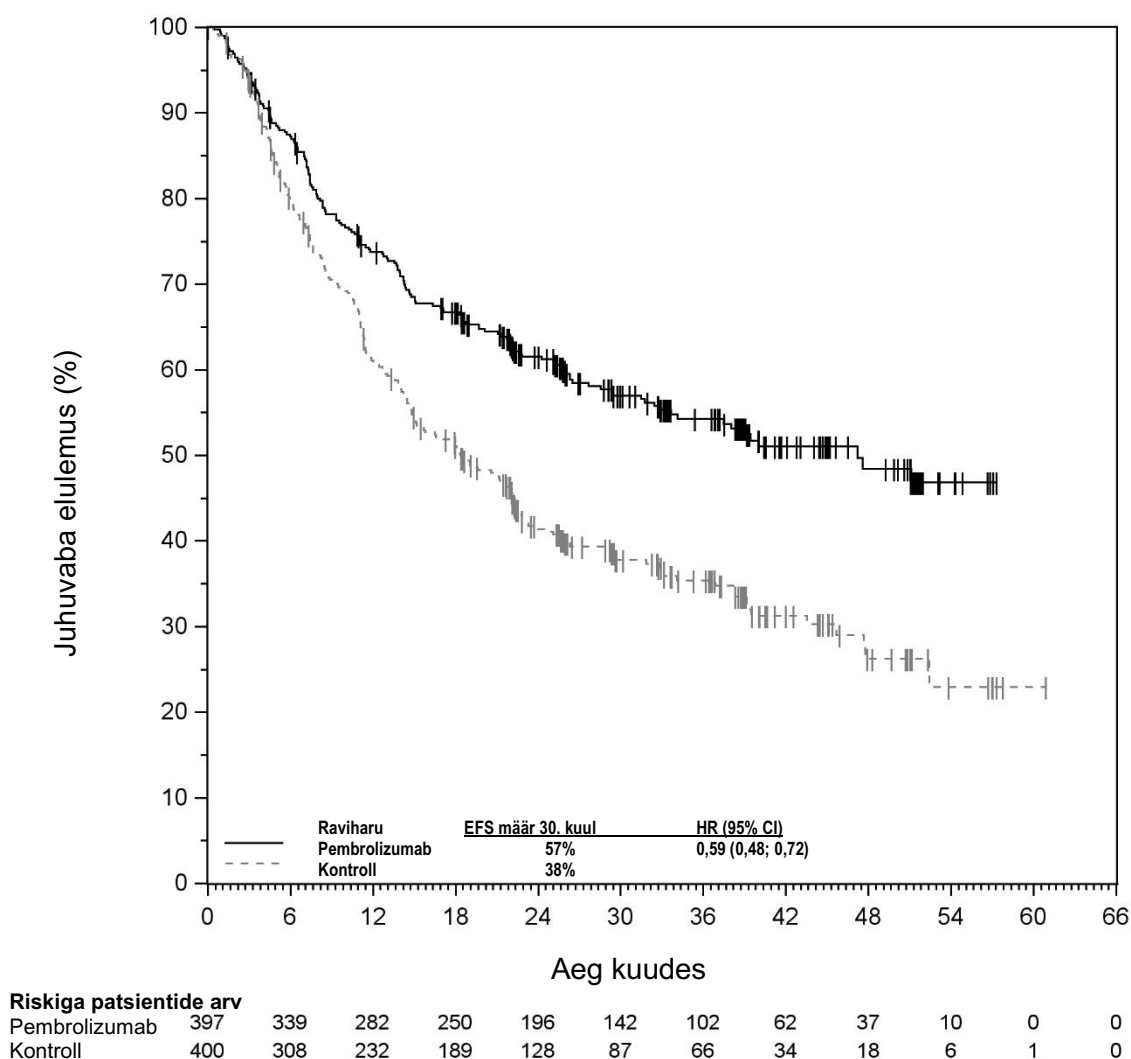
‡ Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

NR = ei saanud

Joonis 8. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-671 (ravikavatsuslik populatsioon)



Joonis 9. Juhuvaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-671 (ravikavatsuslik populatsioon)



Uuringus KEYNOTE-671 viidi läbi *post-hoc* uurimuslik alamrühma analüüs patsientidel, kellel oli PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (pembrolizumabi haru [n = 132; 33%] vs. platseebo haru [n = 134; 34%]); TPS = 1...49% (pembrolizumabi haru [n = 127; 32%] vs. platseebo haru [n = 115; 29%]) ja TPS < 1% (pembrolizumabi haru [n = 138; 35%] vs. platseebo haru [n = 151; 38%]). EFS-i HR oli 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) patsientidel, kellel oli TPS $\geq 50\%$, 0,52 (95% CI: 0,36; 0,73) patsientidel, kellel oli TPS = 1...49%, ja 0,75 (95% CI: 0,56; 1,01) patsientidel, kellel oli TPS < 1%. OS-i HR oli 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) patsientidel, kellel oli TPS $\geq 50\%$, 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07) patsientidel, kellel oli TPS = 1...49%, ja 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32) patsientidel, kellel oli TPS < 1%.

KEYNOTE-091: Platseebokontrolliga adjuvantravi uuring resetseeritud NSCLC-ga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-091, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud kolmikpimendatud platseebokontrolliga uuring NSCLC-ga patsientidel, kellel oli suur risk (staadium IB [T2a ≥ 4 cm], II või IIIA AJCC 7. väljaande järgi) retsidiivi tekkeks pärast kasvaja täielikku resektsiooni, sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest, kes ei olnud varem saanud neoadjuvantset kiiritusravi ja/või neoadjuvantset keemiaravi ning kes ei olnud varem saanud ja kellel ei planeeritud adjuvantset kiiritusravi käesoleva pahaloolumulise kasvaja raviks. Genoomsete kasvajaaberratsioonide / onkogeensete juhtmutatsioonide suhtes testimine ei olnud uuringusse kaasamisel kohustuslik.

Järgmised valikukriteeriumid määratlevad suure retsidiiviriskiga patsiendid, kes kuuluvad ravinäidustuse alla ja esindavad patsiendipopulatsiooni, kelle haigus on IB [T2a ≥ 4 cm], II või

IIIA staadiumis vastavalt staadiumide süsteemi 7. väljaandele: kasvaja suurus ≥ 4 cm; või mis tahes suurusega kasvaja, millele lisandub kas N1 või N2 staatus; või invasiivselt rindkerestruktuuridesse levinud kasvaja (tunginud otse parietaalpleurasse, rindkereseina, vahelihasesse, vahelihasenärvi, mediastinaalsesse pleurasse, parietaalsesse perikardi, mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, trahheasse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lüüsamasse, *carina*'sse); või kasvaja, mis hõlmavad peabronhi < 2 cm kaugusel *carina*'st, kuid ilma *carina* haaratuseta; või kasvaja, millega kaasuvad kogu kopsu atelektaas või obstruktiivne pneumoniit; või kasvaja, millel on eraldi sõlm/sõlmed esmasega samas sagaras või teises ipsilateraalses sagaras. Uuring ei hõlmanud N2 staatusiga patsiente, kellel olid kasvaja levinud ka mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, trahheasse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lüüsamasse, *carina*'sse, või eraldi kasvajasõlme(de)ga teises ipsilateraalses sagaras.

Patsiendid võisid olla saanud või mitte saanud adjuvantset keemiaravi vastavalt nende raviarsti soovistele. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis vajab süsteemset ravi 2 aasta kestel; haigus, mis vajab immunosupressiooni; või kes olid saanud enam kui 4 tsüklit adjuvantset keemiaravi. Randomiseerimine stratifitseeriti staadiumi (IB vs. II vs. IIIA), adjuvantse keemiaravi (ei olnud saanud adjuvantset keemiaravi vs. adjuvantse keemiaravi saanud), PD-L1 staatus (TPS $< 1\%$ [negatiivne] vs. TPS 1...49% vs. TPS $\geq 50\%$) ja geograafilise piirkonna (Lääne-Euroopa vs. Ida-Euroopa vs. Aasia vs. ülejäänud maailm) alusel. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama 200 mg pembrolizumabi (n = 590) või platseebot (n = 587) intravenoosselt iga 3 nädala järel.

Ravi jätkati kuni RECIST 1.1 alusel kinnitatud haiguse retsidiivini uuriva arsti hinnangul, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või ligikaudu 1 aasta (18 annust). Pärast pembrolizumabi esimest annust tehti patsientidele radioloogiline uuring iga 12 nädala järel esimese aasta jooksul, seejärel iga 6 kuu järel 2. ja 3. aastal ning edaspidi üks kord aastas kuni 5. aasta lõpuni. Pärast 5. aastat tehakse radioloogilisi uuringuid vastavalt kohalikule standardravi skeemile.

Kokku 1177 randomiseeritud patsiendist 1010 (86%) said platinapõhist adjuvantset keemiaravi pärast kasvaja täielikku resektsiooni. Nende 1010 patsiendi ravieelsed omadused uuringus KEYNOTE-091 olid järgmised: vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 35 kuni 84), 49% vanuses 65 või vanemad; 68% mehed; ja 77% valgest rassist, 18% asiadid, 86% praegused või endised suitsetajad. ECOG sooritusvõime skoor oli vastavalt 0 või 1 kuuekümne ühel protsendil ja 39%-l. Kaheteistkümnel protsendil oli IB staadiumi (T2a ≥ 4 cm), 57%-l II staadiumi ja 31%-l IIIA staadiumi haigus. Kolmekümne üheksal protsendil oli kasvaja PD-L1 ekspressioon TPS $< 1\%$ [negatiivne], 33%-l oli TPS 1...49%, 28%-l oli TPS $\geq 50\%$. Seitsmel protsendil oli teadaolevaid EGFR mutatsioone, kolmekümne kaheksal protsendil ei olnud EGFR mutatsioone ning viiekümne kuuel protsendil oli EGFR mutatsioonide staatus teadmata. Viiskümmend kaks protsenti olid pärit Lääne-Euroopast, 20% Ida-Euroopast, 17% Aasiast ning 11% ülejäänud maailmast.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitaja mõõdikud olid uurija poolt hinnatud haigusevaba elulemus (*disease-free survival*, DFS) kogu populatsiooni lõikes ning populatsioonis, kus kasvaja PD-L1 ekspressioon oli TPS $\geq 50\%$, kusjuures DFS-i määratleti kui aega alates randomiseerimisest kuni esmase retsidiivi (paikne/piirkondlik retsidiiv, kaugmetastaas), teise pahaloomulise kasvaja avaldumise või surma kuupäevani, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija poolt hinnatud DFS populatsioonis, kus kasvaja PD-L1 ekspressioon oli TPS $\geq 1\%$, ja üldine elulemus (OS) kogu populatsiooni lõikes ning populatsioonides, kus kasvaja PD-L1 ekspressioon oli TPS $\geq 50\%$ ja TPS $\geq 1\%$.

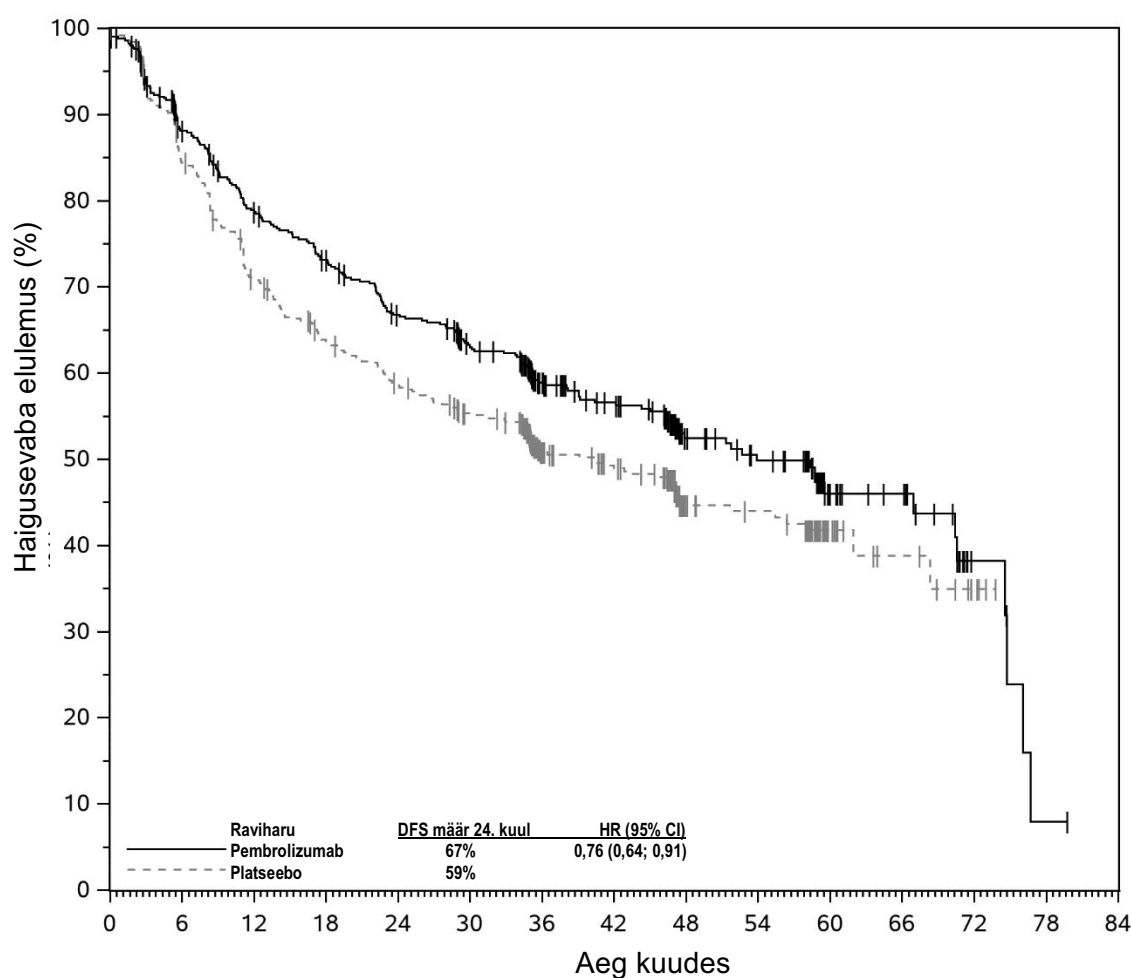
Uuringus näidati statistiliselt olulist DFS-i paranemist kogu populatsiooni lõikes (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal jälgimisperioodi mediaaniga 32,4 kuud (vahemik: 0,6 kuni 68 kuud) patsientidel, kes randomiseeriti pembrolizumabi rühma, võrreldes platseeborühma randomiseeritud patsientidega. Tabelis 14 ja joonisel 10 on kokku võetud efektiivsustulemused patsientidel, kes said adjuvantset keemiaravi, DFS-i lõpliku analüüsi ajal, mille jälgimisaja mediaan oli 46,7 kuud (vahemik: 0,6 kuni 84,2). Selle analüüsi ajal ei olnud OS-i tulemused veel valmis: kogu populatsiooni lõikes oli eelnevalt määratletud OS-i juhte vaid 58%. OS-i uurimulik analüüs näitas suundumust pembrolizumabi kasuks võrreldes platseeboga, adjuvantset keemiaravi saanud patsientide HR oli 0,79 (95% CI: 0,62, 1,01).

Tabel 14. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-091 adjuvantset keemiaravi saanud patsientidel

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 506	Platseebo n = 504
DFS		
Juhuga patsientide arv (%)	225 (44%)	262 (52%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediaan kuudes (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Põhineb mitmemõõtmelisel Coxi regressioonimudelil

Joonis 10. Haigusevaba elumuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-091 (adjuvantset keemiaravi saanud patsientidel)



Riskiga patsientide arv															
Pembrolizumab	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Platseebo	504	422	351	309	284	258	169	151	67	61	19	11	4	0	0

KEYNOTE-024: Kontrolliga uuring NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-024, mis oli mitmekeskuseline avatud, kontrollrühmaga uuring eelnevalt ravimata metastaatilise NSCLC-ga patsientidel. Patsientidel esines PD-L1 ekspressioon TPS-ga $\geq 50\%$, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama pembrolizumabi annuses 200 mg iga 3 nädala järel (n = 154) või platiinat sisaldavat kemoterapiat uurija valikul (n = 151; sealhulgas pemetrekseid + karboplatiin,

pemetrekseid + tsisplatiin, gemtsitabiin + tsisplatiin, gemtsitabiin + karboplatiin või paklitakseel + karboplatiin. Mittelamerakulise NSCLC-ga patsiendid võisid saada pemetrekseedi säilitusravi). Patsiendid said ravi pembrolizumabiga kuni mittevastuvõetava toksilisuseni või haiguse progresseerumiseni. Pärast haiguse progresseerumist oli lubatud ravi jätkata, kui patsiendi seisund oli kliiniliselt stabiilne ning uurija hinnangul oli ravi jätkamine talle kasulik. Patsiente, kelle haigus ei progresseerunud, võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust välistati patsiendid, kellel esinesid EGFR või ALK genoomi kasvaja aberratsioonid; kellel oli autoimmuunhaigus, mis 2 raviaasta kestel nõudis süsteemset ravi; haigusseisund, mis nõudis immuunsupressioonravi; samuti patsiendid, kes olid saanud viimase 26 nädala jooksul rindkere kiiritusprotseduure rohkem kui 30 Gy doosis. Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel. Keemiaravi saavad patsiendid, kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progresseerumine, said üle minna pembrolizumabi kasutamisele.

KEYNOTE-024 uuringus osalenud 305 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanne vanus 65 aastat (54% olid 65-aastased või vanemad); 61% olid meessoost; 82% valgest rassist ja 15% aasia päritolu; 35% ja 65% ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1. Haigusnäitajate poolest: lamerakuline (18%) või mittelamerakuline (82%); M1 staadium (99%); aju metastaasid (9%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja objektiivne ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus). Tabelis 15 on esitatud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest kogu ravikavatsusega (ITT) populatsioonis. PFS ja ORR tulemused on saadud vaheanalüüsist mediaanse jälgimisperioodiga 11 kuud. OS tulemused pärinevad lõplikust analüüsist mediaanse jälgimisperioodiga 25 kuud.

Tabel 15. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-024

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 154	Keemiaravi n = 151
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	73 (47%)	116 (77%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-väärtus [†]	< 0,001	
Mediaan kuudes (95% CI)	10,3 (6,7; andmed puuduvad)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	73 (47%)	96 (64%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-väärtus [†]	0,002	
Mediaan kuudes (95% CI)	30,0 (18,3; andmed puuduvad)	14,2 (9,8; 19,0)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Täielik ravivastus	4%	1%
Osaline ravivastus	41%	27%
Ravivastuse kestus[‡]		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saabunud (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% ravi kestus ≥ 6 kuud	88% [§]	59% [¶]

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

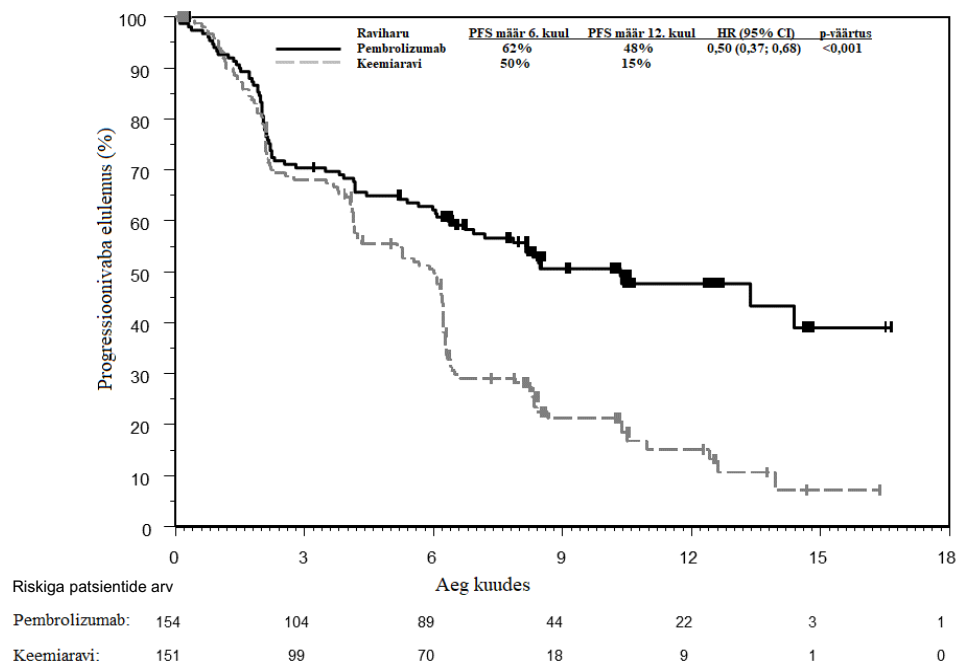
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

[‡] Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

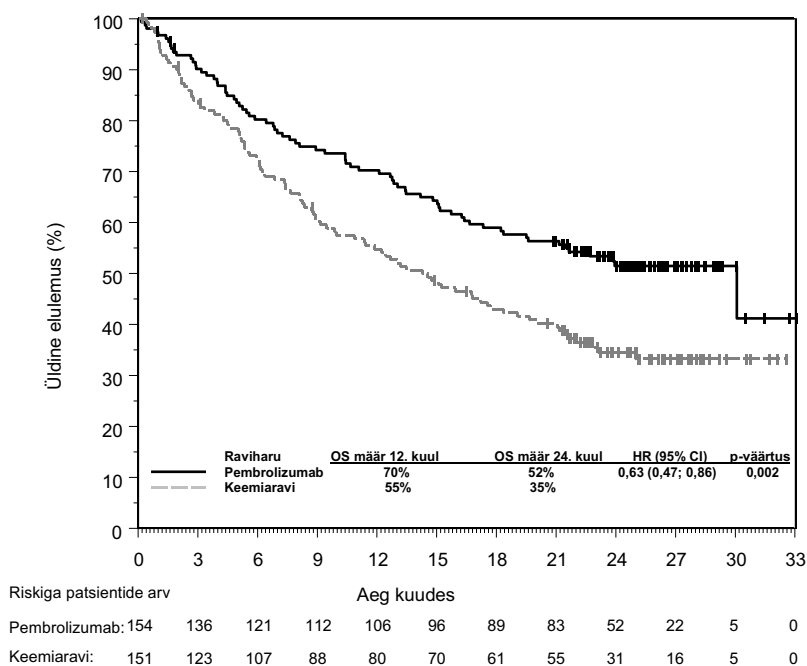
[§] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 43 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

[¶] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 16 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 6 kuud või kauem

Joonis 11. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-024 (ravikavatsusega populatsioon)



Joonis 12. Üldise elumuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-024 (ravikavatsusega populatsioon)



Alarühma analüüsis täheldati pembrolizumabi ja keemiaravi võrdluses vähenenud kasu elumusele vähesel arvul patsientidest, kes ei olnud kunagi suitsetanud, kuid selliste patsientide väikese arvu tõttu ei saa nende andmete alusel selgeid järeldusi teha.

KEYNOTE-042: Kontrolliga uuring NSCLC patsientidel, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati ka uuringus KEYNOTE-042, mis oli mitmekeskuseline kontrollrühmaga uuring eelnevalt ravimata lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC ravi hindamiseks. Uuringu ülesehitus oli sarnane uuringuga KEYNOTE-024, välja arvatud asjaolu, et

patsientidel esines PD-L1 ekspressioon TPS-ga $\geq 1\%$, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama pembrolizumabi annuses 200 mg iga 3 nädala järel ($n = 637$) või plaatinat sisaldavat keemiaravi uurija valikul ($n = 637$; sealhulgas pemetrekseid + karboplatiin või paklitakseel + karboplatiin. Mittelamerakulise NSCLC vähiga patsiendid võisid saada pemetrekseedi säilitusravi). Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel esimesel 45 nädalal ja edaspidi iga 12 nädala järel.

KEYNOTE-042 uuringus osalenud 1274 patsiendist 599-l (47%) olid kasvaja, mis ekspresseeris PD-L1 TPS-ga $\geq 50\%$, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. Nende 599 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanne vanus 63 aastat (45% olid 65-aastased või vanemad); 69% olid meessoost; 63% valgest rassist ja 32% aasia päritolu; 17% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 31% ja 69% ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1. Haigusnäitajate poolest: lamerakuline (37%) või mittelamerakuline (63%); IIIA staadium (0,8%); IIIB staadium (9%); IV staadium (90%); ravitud aju metastaasid (6%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS) ja objektiivne ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus). Uuring näitas statistiliselt olulist OS paranemist patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 TPS-ga $\geq 1\%$, kes olid randomiseeritud pembrolizumabi monoterapiarühma, võrreldes keemiaraviga (HR 0,82; 95% CI 0,71; 0,93 lõppanalüüsis), ning patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 TPS-ga $\geq 50\%$, kes olid randomiseeritud pembrolizumabi monoterapiarühma, võrreldes keemiaraviga. Tabelis 16 on esitatud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest TPS $\geq 50\%$ populatsioonis lõppanalüüsi ajal, mis viidi läbi pärast mediaanset jälgimisperioodi 15,4 kuud. Lõppanalüüsil põhinev TPS $\geq 50\%$ populatsiooni OS Kaplani-Meieri kõver on kujutatud joonisel 13.

Tabel 16. Efektiivsustulemused (PD-L1 TPS-ga $\geq 50\%$) uuringus KEYNOTE-042

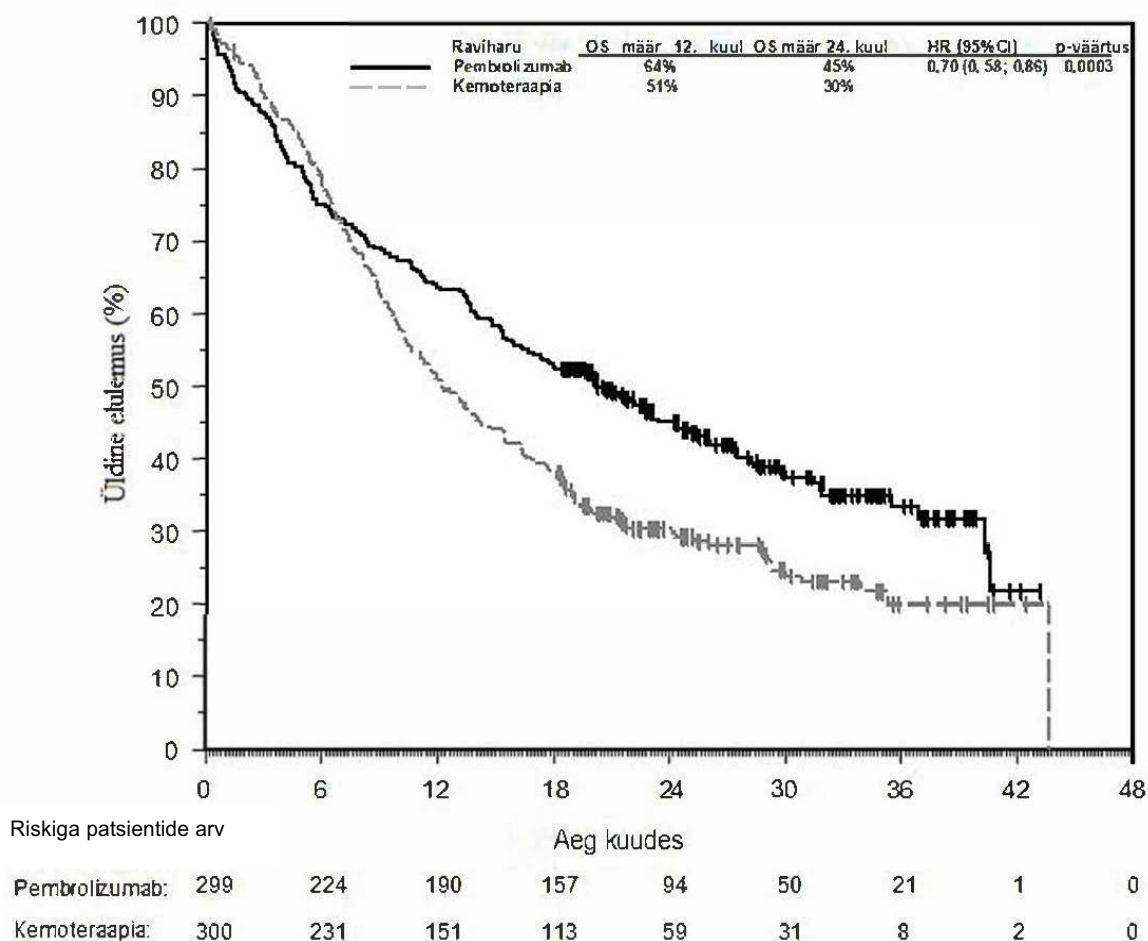
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 299	Kemoterapia n = 300
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	180 (60%)	220 (73%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-väärtus†	0,0003	
Mediaan kuudes (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	238 (80%)	250 (83%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mediaan kuudes (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Täielik ravivastus	1%	0,3%
Osaline ravivastus	38%	32%
Ravivastuse kestus‡		
Mediaan kuudes (vahemik)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% ravi kestus ≥ 18 kuud	57%	34%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes kemoterapiaga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

† Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

‡ Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

Joonis 13. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-042 (patsiendid PD-L1 ekspressiooniga TPS $\geq 50\%$, ravikavatsuslik populatsioon)



Post-hoc uurimusliku alarühma analüüsi tulemustes täheldati pembrolizumabi puhul suundumust vähenenud kasule elulemuse osas võrreldes keemiaraviga nii esimesel 4 kuul kui ka kogu ravi kestel patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud; samas ei saa antud alarühma analüüsi uurimusliku iseloomu tõttu kindlaid järeldusi teha.

KEYNOTE-189: Kombinatsioonravi kontrolliga uuring mittelamerakk-NSCLC patsientidel, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava kemoteraapiaga uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga topeltpimedas uuringus KEYNOTE-189. Põhilised uuringusse kaasamise kriteeriumid olid: metastaatiline mittelamerakk-NSCLC, patsient ei olnud varem saanud metastaatilise NSCLC süsteemset ravi, ning EGFR- või ALK-genoomsete tuumori aberratsioonide puudumine. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis vajab süsteemset ravi 2 raviaasta jooksul; kellel oli immunosupressiooni vajav haigus; või kes oli eelnenud 26 nädala jooksul saanud rindkere kiiritusravi annuses üle 30 Gy. Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama ühte järgmistest raviskeemidest:

- 200 mg pembrolizumabi koos 500 mg/m² pemetrekseediga ja uurija valikul 75 mg/m² tsisplatiiniga või karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel 200 mg pembrolizumabi ja 500 mg/m² pemetrekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n = 410)
- Platseebot koos 500 mg/m² pemetrekseediga ja uurija valikul 75 mg/m² tsisplatiiniga või karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel platseebot ja 500 mg/m² pemetrekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n = 206)

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST 1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini uurija hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST alusel BICR käigus defineeritud haiguse progressiooni või pärast pemetrekseedi ärajätmist, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai kliinilist kasu uurija hinnangul. Patsientidel, kes läbisid 24 kuud kestnud ravi või kellel saavutati täielik ravivastus, oli lubatud pembrolizumabiga ravi taasalgustamine haiguse progressiooni korral, mida manustati kuni 1 täiendava aasta jooksul. Kasvaja staatust hinnati 6. nädalal ja 12. nädalal ning edaspidi iga 9 nädala järel. Patsientidele, kes said platseebot koos kemoterapiaga ja kellel esines sõltumatult kinnitatud haiguse progressioon, pakuti pembrolizumabi monoterapiat.

616 patsiendi ravieelsed näitajad uuringus KEYNOTE-189 olid: vanuse mediaan 64 aastat (49% 65-aastased või vanemad); 59% meessoost; 94% valged ja 3% aasia päritolu; 43% ECOG sooritusvõime staatus 0 ja 56% ECOG sooritusvõime staatus 1; 31% PD-L1 negatiivsed (TPS < 1%); ning 18% ravieelselt olemasolevate ravitud või mitteravitud peaju metastaasidega.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS (RECIST 1.1 alusel BICR käigus). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Tabelis 17 on kokku võetud põhilised efektiivsuse näitajad ja joonistel 14 ja 15 on esitatud OS ja PFS Kaplani-Meieri kõverad lõpliku analüüsi järgi jälgimisperioodi mediaaniga 18,8 kuud.

Tabel 17. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-189

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + pemetrekseid + platiinat sisaldav kemoterapia n = 410	Platseebo + pemetrekseid + platiinat sisaldav kemoterapia n = 206
OS*		
Juhuga patsientide arv (%)	258 (63%)	163 (79%)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-väärtus [‡]	< 0,00001	
Mediaan kuudes (95% CI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	337 (82%)	197 (96%)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-väärtus [‡]	< 0,00001	
Mediaan kuudes (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [§] % (95% CI)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Täielik ravivastus	1,2%	0,5%
Osaline ravivastus	47%	19%
p-väärtus [¶]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus[‡]		
Mediaan kuudes (vahemik)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% ravi kestus ≥ 12 kuud [#]	53%	27%

* Kokku 113 patsienti (57%), kes katkestasid uuringuravi platseebo pluss kemoterapia harus, läksid üle pembrolizumabi monoterapiale või said järgneva ravina kontrollpunkti inhibiitorit

[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

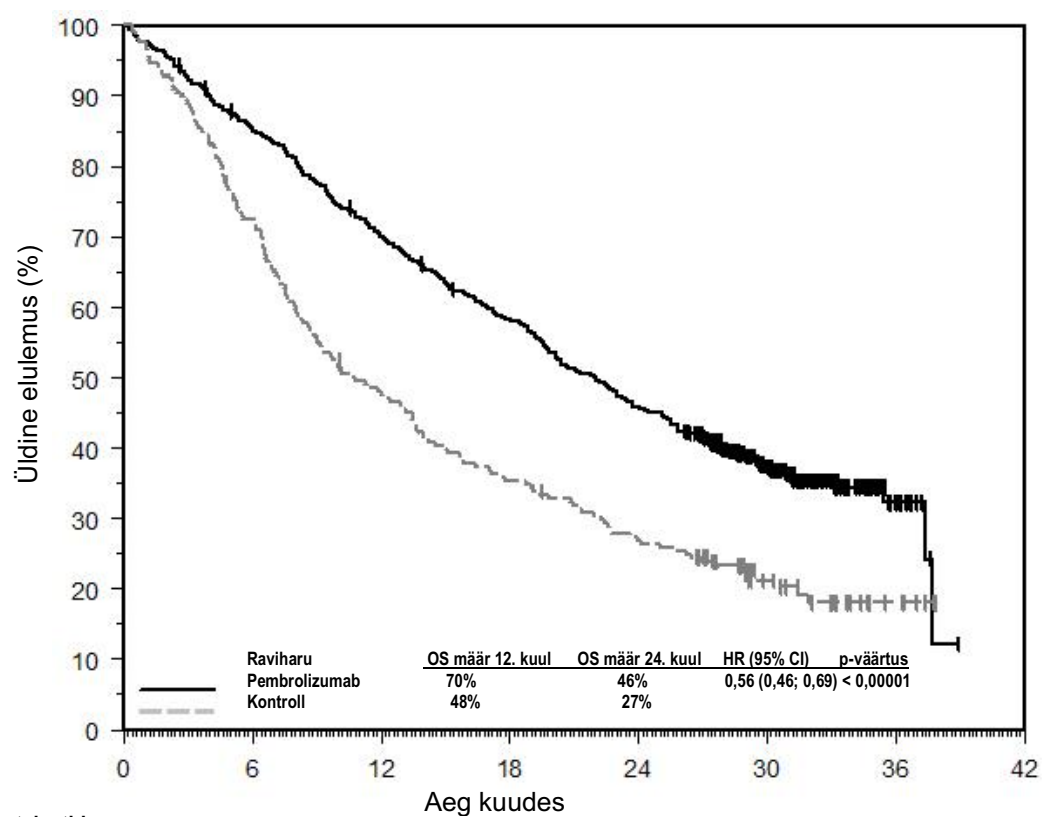
[‡] Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[§] Põhineb patsientidel, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[¶] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil stratifitseerimisel PD-L1 staatuse, platiinat sisaldava kemoterapia ja suitsetamise staatuse järgi

[#] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

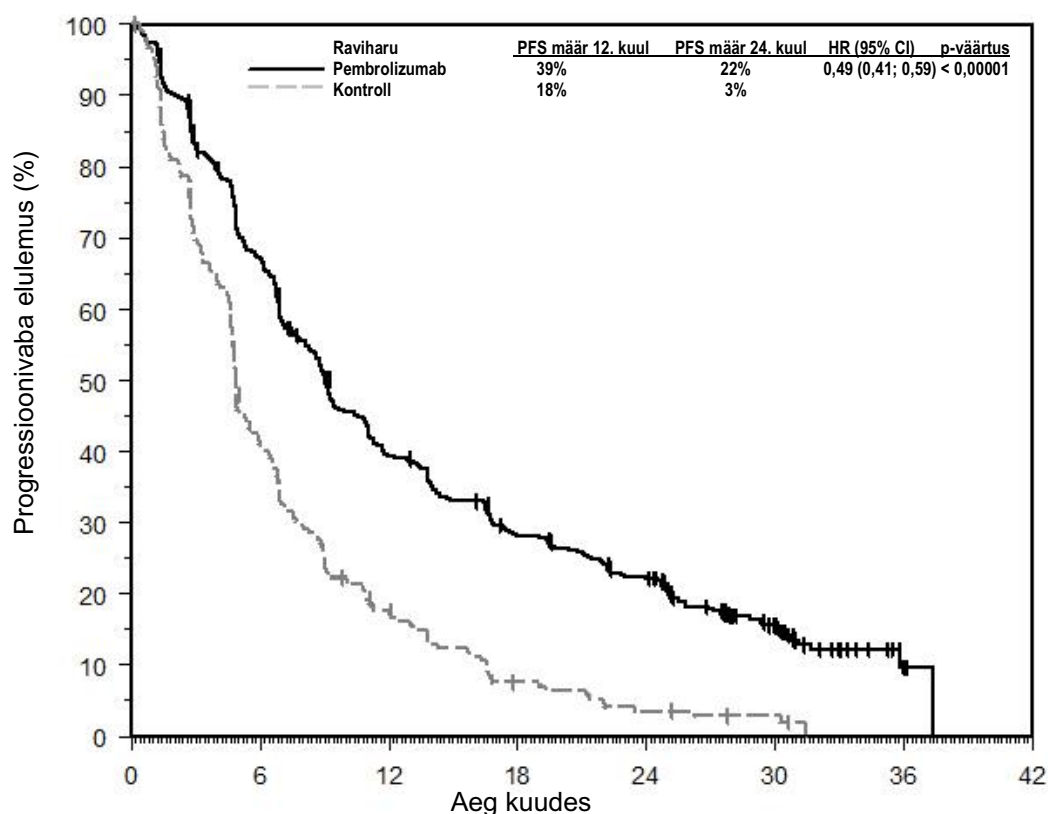
Joonis 14. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-189 (ravikavatsusega populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 15. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-189 (ravikavatsusega populatsioon)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab:	410	270	154	107	80	32	2	0
Kontroll:	206	83	33	13	6	3	0	0

Uuringus KEYNOTE-189 viidi läbi analüüs patsientidel, kelle PD-L1 TPS oli < 1% [pembrolizumabi kombinatsioon: n = 127 (31%) vs. kemoteeraapia: n = 63 (31%)], TPS oli 1...49% [pembrolizumabi kombinatsioon: n = 128 (31%) vs. kemoteeraapia: n = 58 (28%)] või ≥ 50% [pembrolizumabi kombinatsioon: n = 132 (32%) vs. kemoteeraapia: n = 70 (34%)] (vt tabel 18).

Tabel 18. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-189*

Tulemus-näitaja	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoteeraapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoteeraapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoteeraapia
	TPS < 1%		TPS 1 kuni 49%		TPS ≥ 50%	
OS riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR (%)	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Põhineb lõplikul analüüsil

[†] Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoteeraapiaga) põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

Lõplikus analüüsis kaasati uuringusse KEYNOTE-189 kokku 57 NSCLC patsienti vanuses ≥ 75 aastat (35 pembrolizumabi kombinatsioonravi ja 22 kontrollrühmas). Selles uuringu alarühmas registreeriti OS HR = 1,54 [95% CI 0,76; 3,14] ja PFS HR = 1,12 [95% CI 0,56; 2,22] võrdluses pembrolizumabi kombinatsioonravi vs. kemoteeraapia. Selles patsiendirühmas on vähe efektiivsuse andmeid pembrolizumabi kombinatsiooni kohta plaatinat sisaldava kemoteeraapiaga.

KEYNOTE-407: kontrolliga kombinatsioonravi uuring lamerakk-NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud varem ravi saanud

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga hinnati uuringus KEYNOTE-407, mis oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring. Põhikriteeriumid uuringusse kaasamisel olid metastaatiline lamerakk-NSCLC, sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest, ning patsient ei olnud varem saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi. Uuringusse sobimatud olid patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mis oli 2 aasta jooksul vajanud süsteemset ravi; meditsiiniline seisund, mille tõttu oli vajalik immunosupressioon; patsiendid, kes olid saanud >30 Gy rindkere kiiritusravi eelnenud 26 nädala jooksul. Randomiseerimine stratifitseeriti kasvaja PD-L1 ekspressiooni (TPS < 1% [negatiivne] vs. TPS ≥ 1%) järgi, uurija valitud paklitakseeli või nab-paklitakseeli järgi ning geograafilise piirkonna järgi (Ida-Aasia vs. mitte-Ida-Aasia). Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest intravenoosse infusiooni ravirühmadest:

- Pembrolizumab 200 mg ja karboplatiin AUC 6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul ning paklitakseel 200 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul või nab-paklitakseel 100 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 tsükli jooksul, millele järgnes pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel. Pembrolizumabi manustati 1. päeval enne kemoteraapiat.
- Platseebo ja karboplatiin AUC 6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul ning paklitakseel 200 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul või nab-paklitakseel 100 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 tsükli jooksul, millele järgnes platseebo iga 3 nädala järel.

Ravi pembrolizumabi või platseeboga jätkati kuni BICR käigus RECIST 1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST alusel defineeritud haiguse progressiooni, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai kliinilist kasu uurija hinnangul.

Platseeborühmas pakuti patsientidele haiguse progressiooni korral pembrolizumabi monoteraapiat.

Kasvaja staatuse hindamine viidi läbi iga 6 nädala järel kuni 18. nädalani, iga 9 nädala järel kuni 45. nädalani ja edaspidi iga 12 nädala järel.

Kokku randomiseeriti 559 patsienti. Uringuvalimi iseloomulikud omadused olid: vanuse mediaan 65 aastat (vahemik: 29 kuni 88); 55% 65-aastased või vanemad; 81% meessoost; 77% valged; ECOG sooritusvõime staatuse 0 (29%) ja 1 (71%); ning 8% ravieelselt olemasolevate ravitud peaaegu metastaasidega. Kolmekümne viiel protsendil oli PD-L1 ekspressiooni TPS < 1% [negatiivne]; 19% olid Ida-Aasia päritolu; ning 60% said paklitakseeli.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS (RECIST 1.1 alusel BICR käigus). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Tabelis 19 on kokku võetud põhilised efektiivsusnäitajad ja joonistel 16 ja 17 on esitatud OS ja PFS Kaplani-Meieri kõverad lõpliku analüüsi järgi jälgimisperioodi mediaaniga 14,3 kuud.

Tabel 19. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-407

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab Karboplatiin Paklitakseel/nab-paklitakseel n = 278	Platseebo Karboplatiin Paklitakseel/nab-paklitakseel n = 281
OS*		
Juhuga patsientide arv (%)	168 (60%)	197 (70%)
Mediaan kuudes (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-väärtus [‡]	0,0006	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	217 (78%)	252 (90%)
Mediaan kuudes (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Täielik ravivastus	2,2%	3,2%
Osaline ravivastus	60%	35%
p-väärtus [§]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% ravi kestus ≥ 12 kuud [¶]	38%	25%

* Kokku 138 patsienti (51%), kes katkestasid uuringuravi platseebo pluss kemoterapia harus, läksid üle pembrolizumabi monoterapiale või said järgneva ravina kontrollpunkti inhibiitorit

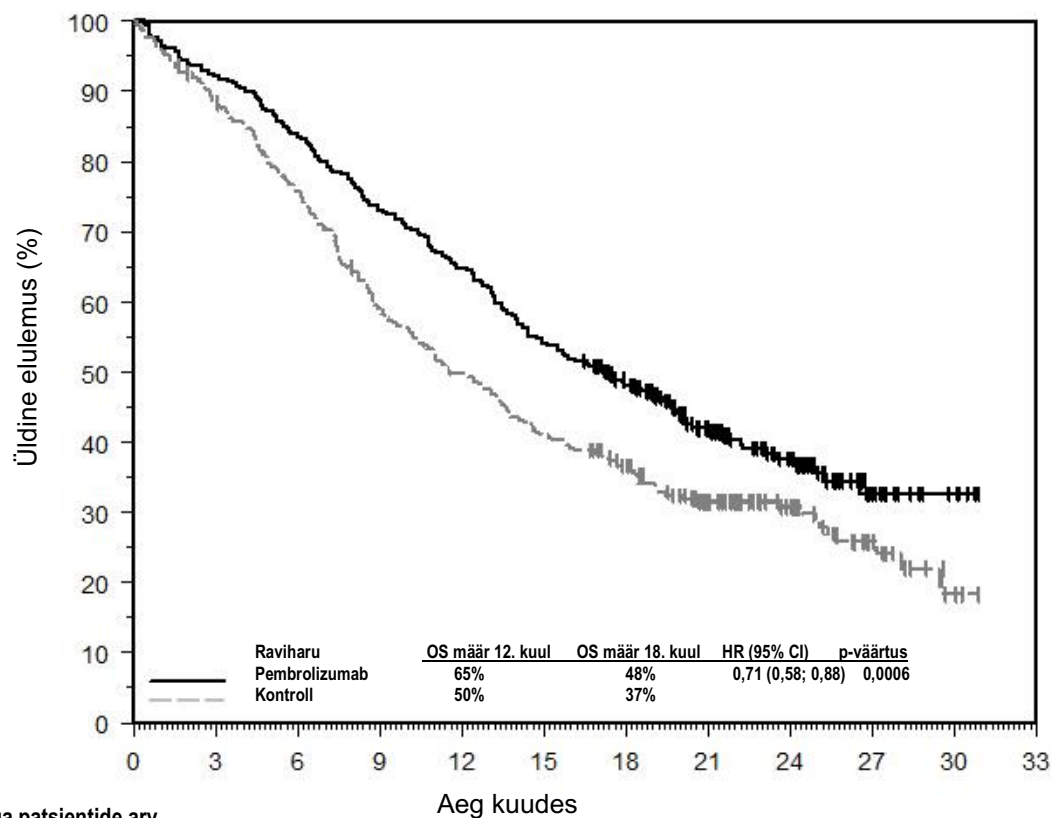
[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[§] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil

[¶] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

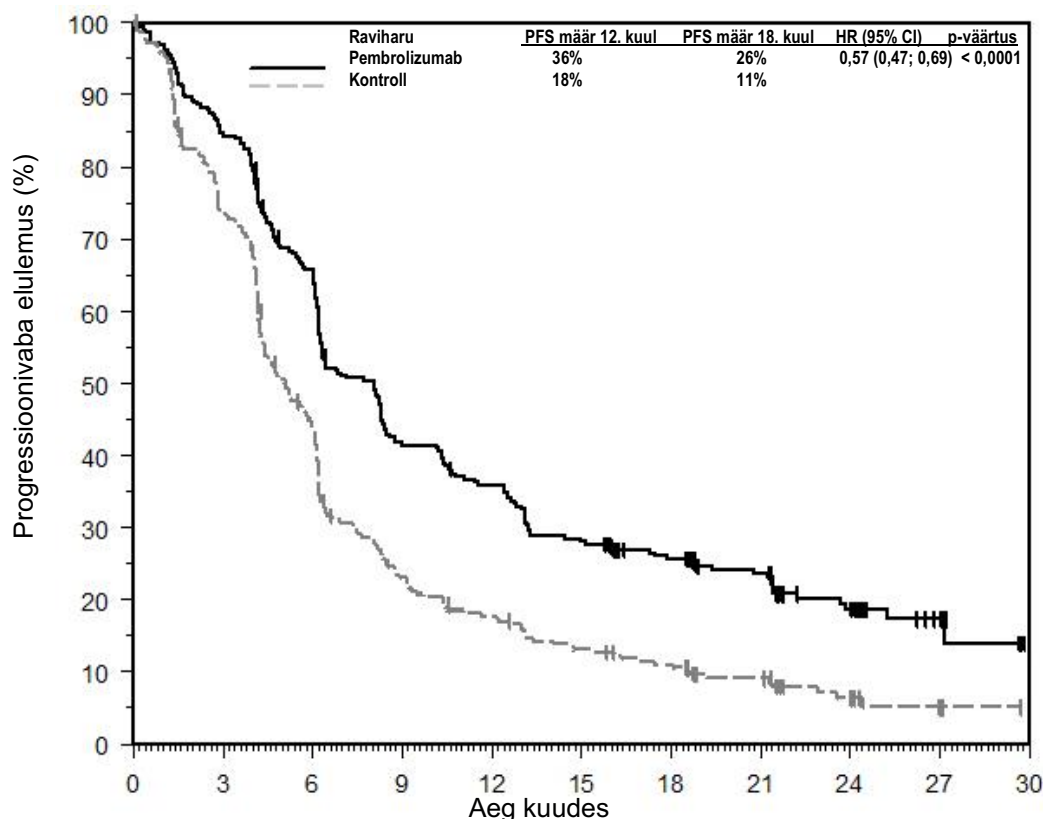
Joonis 16. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver uuringus KEYNOTE-407



Riskiga patsientide arv

	Aeg kuudes											
Pembrolizumab:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Kontroll:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Joonis 17. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver uuringus KEYNOTE-407



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Kontroll:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

Uuringus KEYNOTE-407 viidi läbi analüüs patsientidel, kelle PD-L1 TPS oli < 1% [pembrolizumabi ja kemoterapia haru: n = 95 (34%) vs. platseebo ja kemoterapia haru: n = 99 (35%)], TPS 1...49% [pembrolizumabi ja kemoterapia haru: n = 103 (37%) vs. platseebo ja kemoterapia haru: n = 104 (37%)] või TPS ≥ 50% [pembrolizumabi ja kemoterapia haru: n = 73 (26%) vs. platseebo ja kemoterapia haru: n = 73 (26%)] (vt tabel 20).

Tabel 20. Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-407*

Tulemus-näitaja	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemo-terapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemo-terapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemo-terapia
	TPS < 1%		TPS 1 kuni 49%		TPS ≥ 50%	
OS riski-tiheduste suhe† (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS riski-tiheduste suhe† (95% CI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR (%)	67%	41%	55%	42%	64%	30%

* Põhineb lõplikul analüüsil

† Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga) põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

Lõplikus analüüsis kaasati uuringusse KEYNOTE-407 kokku 65 NSCLC patsienti vanuses ≥ 75 aastat (34 pembrolizumabi kombinatsioonravi ja 31 kontrollrühmas). Selles uuringu alarühmas registreeriti OS HR = 0,81 [95% CI 0,43; 1,55], PFS HR = 0,61 [95% CI 0,34; 1,09] ja ORR 62% ja 45% võrdluses pembrolizumabi kombinatsioonravi vs. kemoterapia. Selles patsiendirühmas on vähe efektiivsuse andmeid pembrolizumabi kombinatsiooni kohta plaatinat sisaldava kemoterapiaga.

KEYNOTE-010: Kontrolliga uuring NSCLC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi
Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-010, mis oli mitmekeskuseline avatud kontrollrühmaga uuring kaugelearenenud NSCLC patsientide raviks, kes olid varem saanud keemiaravi platinat sisaldava raviskeemi järgi. Patsientidel esines PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ TPS-iga, kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit. EGFR aktivatsiooni mutatsiooniga või ALK translokatsiooniga patsientidel oli esinenud haiguse progresseerumine ka nende mutatsioonide puhul heakskiidetud ravi ajal enne pembrolizumabi manustamist. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta (n = 344) või 10 mg/kg kehakaalu kohta (n = 346) iga 3 nädala järel või dotsetakseeli annuses 75 mg/m² iga 3 nädala järel (n = 343) kuni haiguse progresseerumiseni või mittevastuvõetava toksilisuseni. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus; haigusseisund, mis nõudis immuunsupressioonravi; samuti patsiendid, kes olid saanud viimase 26 nädala jooksul rindkere kiiritusprotseduure rohkem kui 30 Gy doosis. Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel.

Selle populatsiooni ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanne vanus 63 aastat (42% olid 65-aastased või vanemad); 61% olid meessoost; 72% valgest rassist ja 21% aasia päritolu; 34% ja 66% ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1. Haigusnäitajate poolest: lamerakuline (21%) või mittelamerakuline (70%); IIIA staadium (2%); IIIB staadium (7%); IV staadium (91%); stabiilsed aju metastaasid (15%); genoomi mutatsioon EGFR (8%) või ALK (1%) esinemine. Varasem ravi hõlmas platinat kaksikraviskeemi (100%); patsiendid olid eelnevalt saanud ravi ühe (69%) või rohkema (29%) ravirea alusel.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS), hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus. Tabelis 21 on esitatud kokkuvõtte peamistest efektiivsuse tulemusnäitajatest kogu populatsioonis (tuumori proportsiooni skoor TPS $\geq 1\%$) ja patsientidel, kelle TPS $\geq 50\%$. Joonisel 18 on näidatud üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (TPS $\geq 1\%$), mis põhineb lõppanalüüsil mediaanse jälgimisperioodiga 42,6 kuud.

Tabel 21. Pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel saanud NSCLC-ga patsientide ravivastus uuringus KEYNOTE-010

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel	Dotsetakseel 75 mg/m ² iga 3 nädala järel
TPS ≥ 1%			
Patsientide arv	344	346	343
OS			
Juhuga patsientide arv (%)	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-väärtus [†]	0,00128	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Juhuga patsientide arv (%)	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-väärtus [†]	0,065	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objektiivne ravivastuse määr[‡]			
ORR % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Täielik ravivastus	2%	3%	0%
Osaline ravivastus	18%	18%	9%
Ravivastuse kestus^{‡,§}			
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saabunud (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% ravi kestab [¶]	42%	43%	46%
TPS ≥ 50%			
Patsientide arv	139	151	152
OS			
Juhuga patsientide arv (%)	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Juhuga patsientide arv (%)	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-väärtus [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediaan kuudes (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Objektiivne ravivastuse määr[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Täielik ravivastus	4%	4%	0%
Osaline ravivastus	27%	28%	9%
Ravivastuse kestus^{‡,§}			
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei ole saabunud (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% ravi kestab [¶]	55%	47%	8%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes dotsetakseeliga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

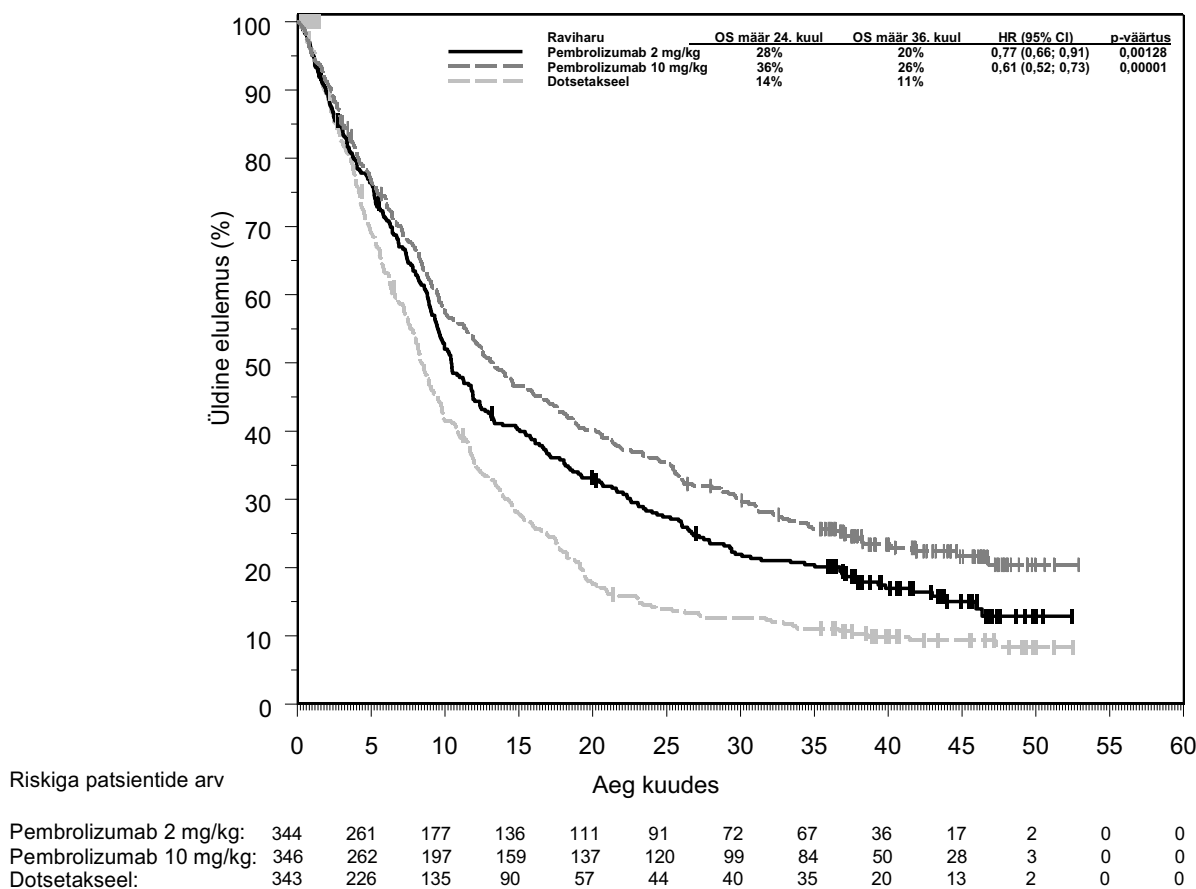
[†] Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal

[‡] Hinnati RECIST 1.1 alusel BICR käigus

[§] Patsientide põhjal, kellel parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[¶] Kestev ravivastus hõlmab kõiki ravile alluvaid patsiente, kes analüüsi hetkel olid elus, progressioonivabad, ei olnud alustanud uusi vähivastaseid raviseid ja ei olnud märgitud kui jälgimise alt lahkunud

Joonis 18. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-010 (patsiendid PD-L1 ekspresseeriva TPS-iga $\geq 1\%$, ravikavatsusega populatsioon)



Efektiivsustulemused olid pembrolizumabi 2 mg/kg kehakaalu kohta ja 10 mg/kg kehakaalu kohta harudes sarnased. Rühmadevahelises võrdluses olid üldise elulemuse efektiivsuse tulemusnäitajad püsivad sõltumata kasvaja materjali vanusest (värske või arhiveeritud).

Alagrupi analüüsis täheldati pembrolizumabi puhul vähenenud kasu elulemusele võrreldes dotsetakseeliga patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud või patsientidel, kellel olid EGFR aktiveerivad mutatsioonid ning kes olid saanud vähemalt plaatinapõhist kemoteeraapiat ja türosiini kinaasi inhibiitorit; patsientide väikese arvu tõttu ei saa nende andmete põhjal siiski teha selgeid järeldusi.

Pembrolizumabi ohutus ja efektiivsus patsientidel, kellel on kasvaja, mis ei ekspresseeri PD-L1, ei ole tõestatud.

Pahaloomuline pleura mesoteliom

KEYNOTE-483: kontrolliga kombinatsioonravi uuring ravi mittesaanud, mitteresetseeritava kaugelearenenud või metastaatilise pahaloomulise pleura mesoteliomiga (MPM) patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava kemoteeraapiaga hinnati uuringus KEYNOTE-483, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuring. Põhilised sobivuskriteeriumid olid mitteresetseeritava kaugelearenenud või metastaatilise MPM esinemine ning tingimus, et patsient ei olnud varem saanud kaugelearenenud/metastaatilise haiguse süsteemset ravi. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kes olid autoimmuunhaiguse tõttu vajanud süsteemset ravi viimase 3 raviaasta jooksul või kellel oli immunosupressiooni vajav haigus. Randomiseerimine stratifitseeriti histoloogilise alatüübi (epiteeloidne või mitteepiteeloidne) järgi. Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) ühte järgmistest raviharudest; kõiki uuringuravimeid manustati intravenoosse infusiooni teel:

- Pembrolizumab 200 mg koos pemetrekseediga 500 mg/m² ja tsisplatiiniga 75 mg/m² või karboplatiin AUC 5...6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval kuni 6 tsükli, seejärel pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel (n = 222). Pembrolizumabi manustati 1. päeval enne kemoteraapiat.
- Pemetrekseed 500 mg/m² ja tsisplatiin 75 mg/m² või karboplatiin AUC 5...6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval kuni 6 tsükli (n = 218).

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni haiguse progressioonini (määratletud uurija hinnangul mesotelioomi modifitseeritud RECIST 1.1 (mRECIST) alusel), vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud. Kasvaja staatust hinnati iga 6 nädala järel 18 nädala jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

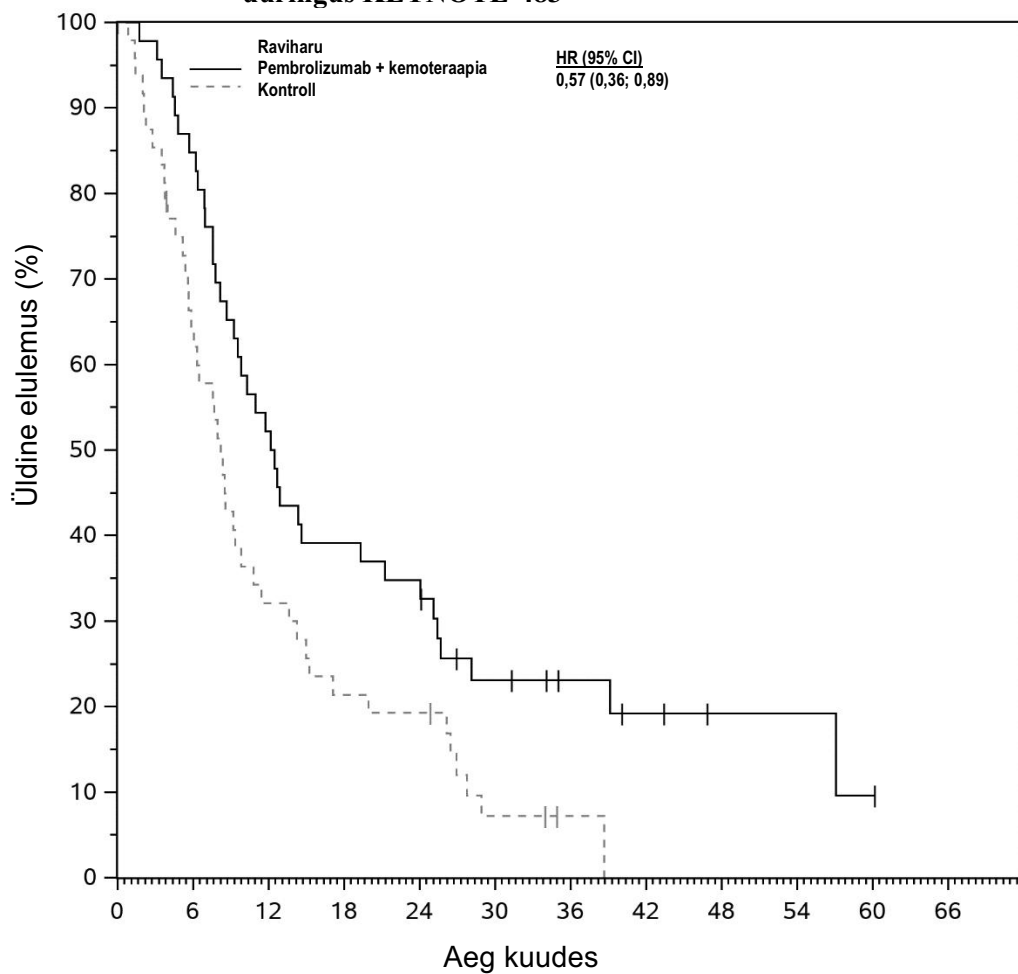
Uuringus KEYNOTE-483 osalenud 95 mitteepitelioidse histoloogiaga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 71 aastat (vahemik: 48...85 aastat), sh 76% olid 65-aastased või vanemad; 83% meessoost; 85% europiidest rassist, 15% andmed olid avaldamata või teadmata; 1% olid hispaania või ladina-ameerika päritolu ning 44% ja 56% patsientide ECOG sooritusvõime staatus oli vastavalt 0 või 1.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS. Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, ORR ja DoR, hinnatuna mRECIST alusel BICR käigus. Uuringus näidati üldpopulatsioonis OS-i [HR 0,79; 95% CI 0,64; 0,98; p-väärtus 0,0162] ja PFS-i [HR 0,80; 95% CI 0,65; 0,99; p-väärtus 0,0194] statistiliselt olulist paranemist lõppanalüüsi ajal ning ORR-i [52% (95% CI 45; 59) vs. 29% (95% CI, 23; 35) p-väärtus < 0,00001] statistiliselt olulist paranemist vaheanalüüsi ajal patsientidel, kes olid randomiseeritud pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni harusse, võrreldes patsientidega, kes olid randomiseeritud ainult kemoteraapia harusse. Tabelis 22 on kokku võetud põhilised efektiivsuse näitajad ning joonistel 19 ja 20 on näidatud OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad, mis põhinevad mitteepitelioidse pahaloolumulise pleura mesotelioomiga patsientide lõppanalüüsil järeljälgimisperioodi mediaaniga 9,8 kuud (vahemik: 0,9...60,3 kuud).

Tabel 22. Efektiivsustulemused mitteepitelioidse pahaloolumulise pleura mesotelioomiga patsientidel uuringus KEYNOTE-483

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel + pemetrekseed + plaatinat sisaldav kemoterapia (n = 46)	Pemetrekseed + plaatinat sisaldav kemoterapia (n = 49)
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	37 (80%)	44 (90%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Mediaan kuudes† (95% CI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	36 (78%)	38 (78%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Mediaan kuudes† (95% CI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)‡	41% (27; 57)	6% (1; 17)
Ravivastuse kestus†		
Mediaan kuudes (vahemik)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
* Põhineb Coxi regressioonimudelil Efroni kattuvuste käsitlemise meetodil, mida käsitletakse ühismuutujana † Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni meetodil tsenseeritud andmete jaoks ‡ Põhineb binoomsete andmete täpsel meetodil		

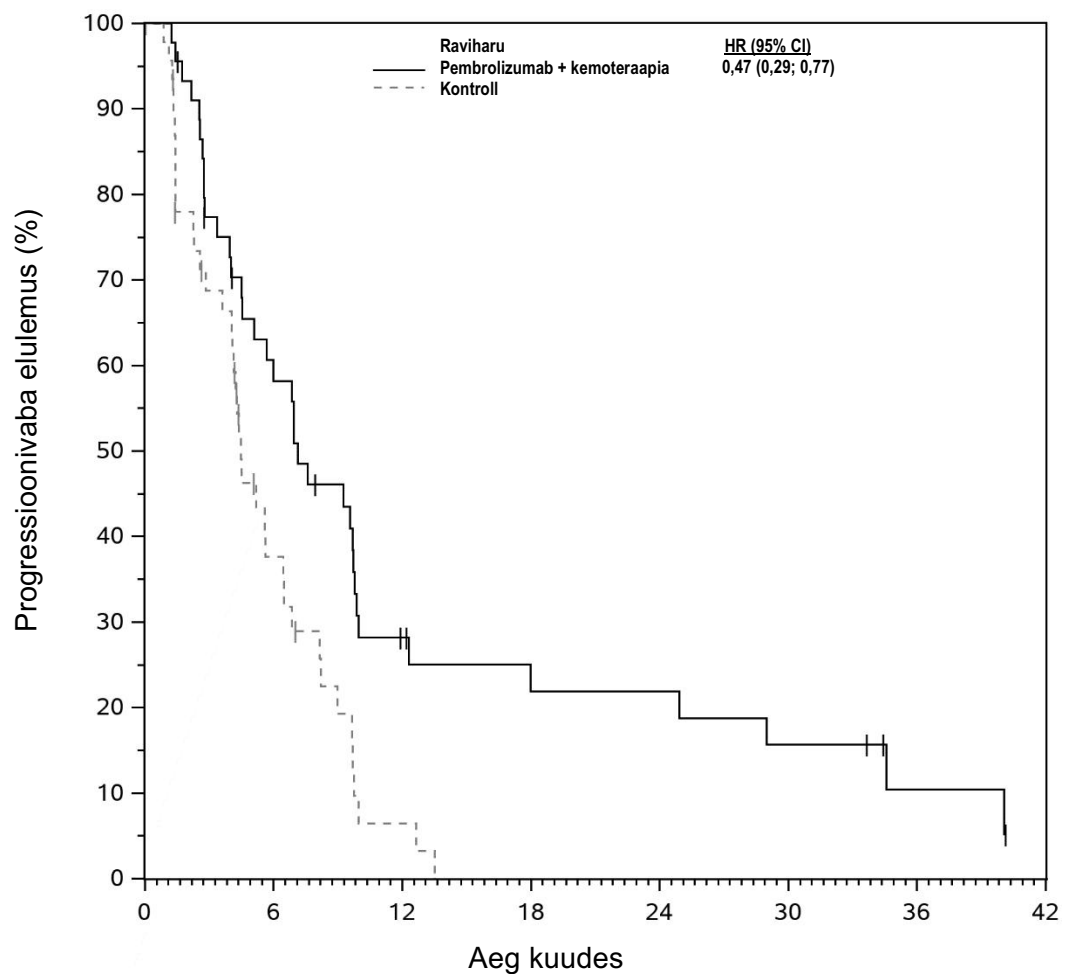
Joonis 19. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver mitteepitelioidse MPM-iga patsientidel uuringus KEYNOTE-483



Riskiga patsientide arv

pembrolizumab + kemoteraapia	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Kontroll	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

Joonis 20: Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver mitteepitelioidse MPM-iga patsientidel uuringus KEYNOTE-483



Riskiga patsientide arv

pembrolizumab + kemoteraapia	46	24	10	7	7	5	2	0
Kontroll	49	13	2	0	0	0	0	0

Klassikaline Hodgkini lümfoom

Uuring KEYNOTE-204: kontrolliga uuring retsidiiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomiga (cHL) patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-204, mis oli randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuring, milles hinnati 304 retsidiiveerunud või refraktaarse cHL-ga patsienti. Uuringusse mittesobivateks loeti patsiendid, kellel oli aktiivne mitteinfektsioosne pneumoniit, anamneesis allogeenne HSCT viimase 5 aasta jooksul (või > 5 aasta jooksul, kuid GVHD sümptomitega), aktiivne autoimmuunhaigus, immunosupressiooni vajav haigus või süsteemset ravi vajav aktiivne infektsioon. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt eelnevale ASCT-le (jah vs. ei) ning haiguse staatusele pärast esmast ravi (primaarne refraktaarne vs. retsidiiv vähem kui 12 kuud pärast ravi läbimist vs. retsidiiv 12 või rohkem kuud pärast ravi läbimist). Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel;
- brentuksimabvedotiini (BV) 1,8 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt iga 3 nädala järel.

Patsientidele manustati intravenoosselt 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel kuni mittevastuvõetava toksilisuseni või haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni või maksimaalselt 35 tsüklit. Praegu on vähe andmeid ravivastuse kestuse kohta pärast pembrolizumabiga ravi lõpetamist 35. tsükli järel. Ravivastust hinnati iga 12 nädala järel, esimese plaanilise ravi algväärtuse järgse hindamisega 12. nädalal.

Uuringus KEYNOTE-204 osalenud 304 patsiendi seas on alarühm 112 patsiendiga, kellel enne uuringusse kaasamist oli ebaõnnestunud siirdamine, ja 137 patsiendiga, kellel oli ebaõnnestunud 2 või enam eelnevat ravi ja kes loeti kaasamise hetkel mitesobivaks saada ASCT-d. Nende 249 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 34 aastat (11% olid 65-aastased või vanemad); 56% olid meessoost; 80% valgest rassist ja 7% aasia päritolu ning 58% ja 41% ECOG sooritusvõime staatusega vastavalt 0 ja 1. Ligikaudu 30% olid refraktaarsed esmase kemoteraapia suhtes ja ligikaudu 45%-l oli anamneesis eelnev ASCT. cHL-i histoloogilise alatüübina esines kõige rohkem nodulaarset skleroosi (ligikaudu 81%) ning laialt levinud haigust, B-sümptomeid ja luuüdi haaratust esines vastavalt ligikaudu 21%, 28% ja 4% patsientidest.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli PFS ja teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR, mõlemad hinnatuna BICR käigus vastavalt rahvusvahelise töögrupi (*International Working Group, IWG*) poolt 2007. aastal uuendatud kriteeriumitele. Täiendavat esmast efektiivsuse tulemusnäitajat, OS-i, ei hinnatud analüüsi ajal ametlikult. 151 pembrolizumabiga ravitud patsiendi jälgimisperioodi mediaan ravikavatsuslikus populatsioonis oli 24,9 kuud (vahemik: 1,8...42,0 kuud). Algse analüüsi tulemusena oli PFS-i riskitiheduste suhe (HR) 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88), ühepoolse p-väärtusega 0,0027. Pembrolizumabi rühmas oli ORR 66%, võrreldes 54%-ga standardravi puhul, p-väärtusega 0,0225. Tabelis 23 on kokkuvõtte alarühma efektiivsustulemustest. Selle alarühma efektiivsustulemused olid kooskõlas ravikavatsusliku populatsiooniga. Joonisel 21 on esitatud selle alarühma PFS-i Kaplani-Meieri kõver.

Tabel 23. Efektiivsuse tulemused uuringus KEYNOTE-204 cHL-ga patsientidel, kellel enne uuringusse kaasamist oli ebaõnnestunud siirdamine või ebaõnnestunud 2 või enam eelnevat ravi ja keda loeti mitesobivaks saada ASCT-d

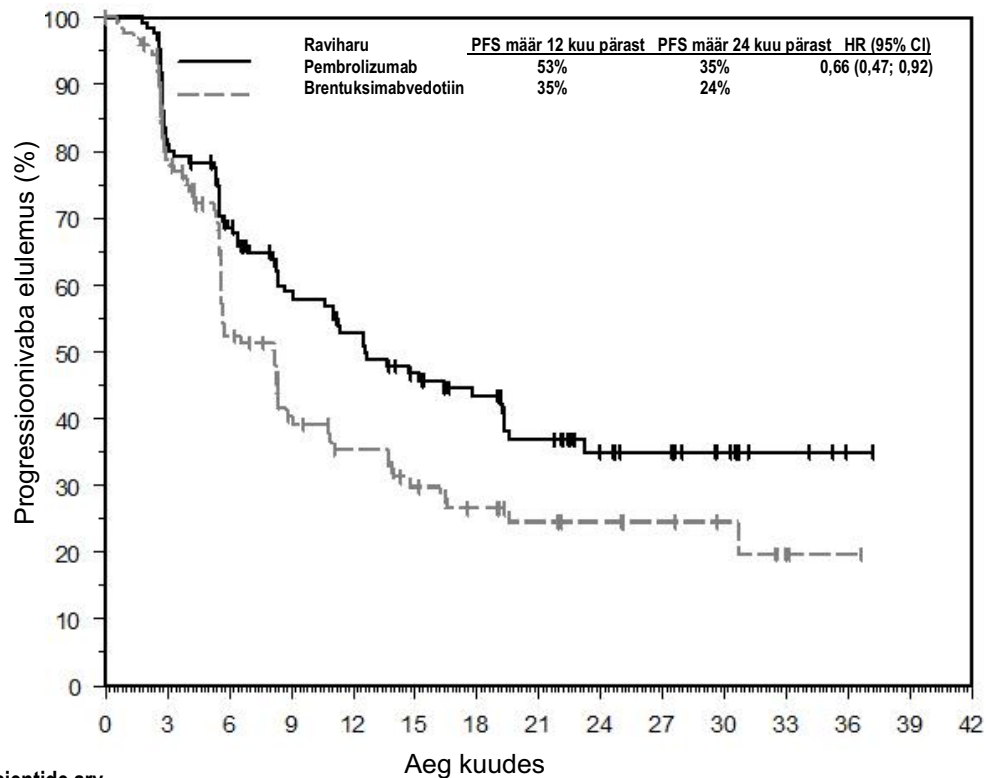
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 124	Brentuksimabvedotiin 1,8 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel n = 125
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	68 (55%)	75 (60%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediaan kuudes (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [‡] % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Täielik ravivastus	27%	22%
Osaline ravivastus	39%	33%
Stabiilne haigus	12%	23%
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Patsientide arv (% [¶]) kestusega ≥ 6 kuud	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Patsientide arv (% [¶]) kestusega ≥ 12 kuud	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Põhineb patsientidel, kellel parim üldine ravivastus oli täielik või osaline ravivastus

[¶] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

Joonis 21. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver ravirühma järgi uuringus KEYNOTE-204 cHL-ga patsientidel, kellel enne uuringusse kaasamist oli ebaõnnestunud siirdamine või ebaõnnestunud 2 või enam eelnevat ravi ja keda loeti mittesobivaks saada ASCT-d



Riskiga patsientide arv

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

Uuringud KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013: avatud uuringud retsidiveerunud või refraktaarse cHL-iga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringutes KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013, kahes mitmekeskeselises avatud uuringus, milles raviti 241 cHL-ga patsienti. Nendesse uuringutesse kaasati patsiendid, kellel olid ebaõnnestunud ASCT ja BV, kes ei sobinud ASCT-ks, sest neil ei õnnestunud saavutada täielikku või osalist remissiooni päästva keemiaraviga ja BV oli ebaõnnestunud või kellel ASCT ebaõnnestus ja BV ei manustatud. Viis uuritavat ei sobinud ASCT-ks teistel põhjustel kui päästva keemiaravi ebaõnnestumine. Mõlemad uuringud hõlmasid patsiente sõltumata PD-L1 ekspresseerimisest. Mõlemasse uuringusse sobimatud olid patsiendid, kellel oli äge mitteinfektsioosne pneumoniit, allogeenne siirdamine viimase 5 aasta jooksul (või > 5 aasta jooksul, kuid esines GVHD), aktiivne autoimmuunhaigus või immunosupressiivset ravi vajav haigus. Patsientidele manustati pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel (n = 210; KEYNOTE-087) või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel (n = 31; KEYNOTE-013) kuni mittevastuvõetava toksilisuseni või haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni.

Uuringus KEYNOTE-087 osalenud patsientide ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 35 aastat (9% olid 65-aastased või vanemad); 54% olid meessoost; 88% olid valgest rassist ning 49% ja 51% ECOG sooritusvõime oli vastavalt 0 ja 1. Eelnevalt cHL raviks manustatud raviliinide arvu mediaan oli 4 (vahemikus 1 kuni 12). Kaheksakümmend üks protsenti olid refraktaarsed vähemalt ühe eelnenud ravi suhtes, sealhulgas 34%, kes olid refraktaarsed esimese rea ravi suhtes. Kuuskümmend üks protsenti patsientidest olid saanud ASCT, 38% ei sobinud siirdamiseks; 17% ei olnud eelnevalt kasutanud brentuksimabvedotiini ning 37% patsientidest olid eelnevalt saanud kiiritusravi. Haiguse alatüüpide järgi oli 81%-l nodulaarne skleroos, 11%-l segarakuline, 4%-l lümfotsüütiderohke ja 2%-l lümfotsüütidevaene.

Uuringus KEYNOTE-013 osalenud patsientide ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 32 aastat (7% olid 65-aastased või vanemad), 58% olid meessoost, 94% olid valgest rassist ning 45% ja 55% ECOG sooritusvõime oli vastavalt 0 ja 1. Eelnevalt cHL raviks manustatud raviliinide arvu mediaan oli 5 (vahemikus 2 kuni 15). Kaheksakümmend neli protsenti olid refraktaarsed vähemalt ühe eelnenud ravi suhtes, sealhulgas 35%, kes olid refraktaarsed esimese rea ravi suhtes. Seitsekümmend neli protsenti patsientidest olid saanud ASCT, 26% ei sobinud siirdamiseks ning 45% patsientidest olid eelnevalt saanud kiiritusravi. Haiguse alatüüpide järgi oli 97%-l nodulaarne skleroos ja 3%-l segarakuline tõbi.

Esmaseid efektiivsuse tulemusnäitajaid (ORR ja CRR) hinnati BICR käigus vastavalt IWG 2007 kriteeriumitele. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse, PFS ja OS kestused. Ravivastust hinnati KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013 uuringutes vastavalt iga 12 ja 8 nädala järel, esimese ravieelsele järgneva plaanilise hindamisega 12. nädalal. Peamised efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 24.

Tabel 24. Efektiivsustulemused uuringutes KEYNOTE-087 ja KEYNOTE-013

Tulemusnäitaja	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 210	Pembrolizumab 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel n = 31
Objektiivse ravivastuse määr‡		
ORR % (95% CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Täielik remissioon	28%	19%
Osaline remissioon	44%	39%
Ravivastuse kestus‡		
Mediaan kuudes (vahemik)	16,6 (0,0+; 62,1+) [§]	Ei saanud (0,0+; 45,6+) [¶]
% kestusega ≥ 12 kuud	59% [#]	70% ^p
% kestusega ≥ 24 kuud	45% ^ß	---
% kestusega ≥ 60 kuud	25% ^à	---
Aeg ravivastuseni		
Mediaan kuudes (vahemik)	2,8 (2,1; 16,5) [§]	2,8 (2,4; 8,6) [¶]
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	59 (28%)	6 (19%)
12 kuu OS määr	96%	87%
24 kuu OS määr	91%	87%
60 kuu OS määr	71%	---

* Jälgimisperioodi aja mediaan 62,9 kuud

† Jälgimisperioodi aja mediaan 52,8 kuud

‡ Hinnatud BICR käigus vastavalt IWG 2007 kriteeriumitele PET KT skaneeringute järgi

§ Põhineb ravivastusega patsientidel (n = 150) sõltumatu läbivaatuse alusel

¶ Põhineb ravivastusega patsientidel (n = 18) sõltumatu läbivaatuse alusel

Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 62 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 12 kuud või kauem

p Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 7 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 12 kuud või kauem

ß Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 37 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 24 kuud või kauem

à Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil; hõlmab 4 patsienti, kelle ravivastuse kestus oli 60 kuud või kauem

Efektiivsus eakatel patsientidel

Kokku raviti uuringutes KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 ja KEYNOTE-204 pembrolizumabiga 46 cHL patsienti vanuses ≥ 65 aastat. Nendelt patsientidelt kogutud andmeid on liiga vähe, et saaks teha mingeid järeldusi ravi efektiivsuse kohta selles populatsioonis.

Uroteliaalne kartsinoom

KEYNOTE-A39: kontrolliga uuring mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes said esimese ravi kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga hinnati uuringus

KEYNOTE-A39, avatud mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus, millesse kaasati 886 mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsienti. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli immunosupressiooni vajav autoimmuunhaigus või muu meditsiiniline seisund; aktiivsed KNS metastaasid, olemasolev ≥ 2 . astme sensoorne või motoorne neuropaatia, või ravimata diabeet, mida määratleti kui A1C-hemoglobiini ($HbA1c$) $\geq 8\%$ või $HbA1c \geq 7\%$ koos kaasuvate diabeedi sümptomitega; pneumooniit või muud interstitsiaalse kopsuhaiguse vormid. Neoadjuvantset kemoterapiat saanud patsiendid või pärast tsüstektomiat adjuvantset kemoterapiat saanud patsiendid kaasati uuringusse, kui retsidiiv oli ilmnenud > 12 kuud pärast ravi lõpetamist. Patsiendid loeti mitesobivaks saama tsisplatiini, kui nad vastasid vähemalt ühele järgmistest kriteeriumitest: glomerulaarfiltratsiooni kiirus $30\ldots 59$ ml/min, ECOG sooritusvõime staatus ≥ 2 , ≥ 2 . raskusastme kuulmiskaotus või NYHA III klassi südamepuudulikkus. Gemtsitabiini ja platiinapõhise kemoterapia harusse randomiseeritud patsientidel oli lubatud saada säilitavat immunoterapiat. Randomiseerimine stratifitseeriti tsisplatiinile sobivuse (sobiv või mitesobiv), PD-L1 ekspressiooni (CPS ≥ 10 või CPS < 10 , kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit) ja maksametastaaside (esinesid või puudusid) järgi. Patsiendid randomiseeriti (suhtega 1 : 1) ühte järgmistest raviharudest; kõiki uuringuravimeid manustati intravenoosse infusioonina:

- Iga 21-päevase ravitsükli 1. päeval manustati 200 mg pembrolizumabi 30 minuti jooksul ning 1. ja 8. päeval manustati enfortumabvedotiini annuses 1,25 mg/kg.
- Iga 21-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval manustati gemtsitabiini annuses 1000 mg/m² ja 1. päeval manustati vastavalt uuriva arsti valikule kas tsisplatiini annuses 70 mg/m² või karboplatiini (AUC 4,5 või 5 mg/ml/min vastavalt kohalikele ravijuhenditele).

Ravi pembrolizumabi ja enfortumabvedotiiniga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel kinnitatud haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või pembrolizumabi puhul maksimaalselt 35 tsüklit (kuni ligikaudu 2 aastat). Kasvaja staatust hinnati 18 kuu jooksul iga 9 nädala järel ja seejärel iga 12 nädala järel.

886 uroteliaalse kartsinoomiga patsiendi raviga seotud omadused olid järgmised: vanuse mediaan 69 aastat; 77% mehed; ning 67% euroopiidsest rassist. Üheksakümne viiel protsendil oli M1 haigus ja 5%-l M0 haigus. Seitsmekümne kolmel protsendil oli esmane kasvaja kuseteede alumises ja 27%-l ülemises osas. Viiekümne neljale protsendile sobis ravi tsisplatiiniga, 58%-l oli PD-L1 CPS ≥ 10 ja 72%-l olid vistseraalsed metastaasid, sh 22%-l maksa metastaasid. Kahekümnel protsendil oli normaalne neerufunktsioon ning vastavalt 37%-l, 41%-l ja 2%-l oli kerge, mõõdukas või raske neerukahjustus. Üheksakümne seitsmel protsendil oli ECOG sooritusvõime staatus 0...1 ja 3%-l oli ECOG sooritusvõime staatus 2. Kaheksakümne viiel protsendil oli anamneesis transitoorakuline kartsinoom (*transitional cell carcinoma*, TCC), 2%-l oli TCC koos muu histoloogiaga ja 6%-l oli lamerakulise diferentseerumisega TCC. Kolmkümmend kaks protsenti gemtsitabiini ja platiinapõhise kemoterapia haru patsientidest said säilitavat immunoterapiat.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja mõõdikud olid PFS, hinnatuna BICR käigus RECIST v1.1 alusel, ja OS. Teised tulemusnäitajad olid ORR ja DoR, hinnatuna BICR käigus RECIST v1.1 alusel, ja aeg valu progressioonini (*time to pain progression*, TTPP).

Uuringus näidati statistiliselt olulist OS-i, PFS-i ja ORR-i paranemist pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsiooni rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti gemtsitabiini ja platiinapõhise kemoterapia rühma.

442 pembrolizumabi ja enfortumabvedotiiniga ravitud patsiendi jälgimisperioodi mediaan oli 17,3 kuud (vahemik: 0,3 kuni 37,2 kuud). Põhilised efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 25 ning joonistel 22 ja 23.

Tabel 25. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-A39

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga n = 442	Gemtsitabiin + plaatinat sisaldav kemoterapia koos säilitava immunoterapiaga või ilma n = 444
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	133 (30%)	226 (51%)
Mediaan kuudes (95% CI)	31,5 (25,4; NR)	16,1 (13,9; 18,3)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-väärtus [†]	< 0,00001	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	223 (50%)	307 (69%)
Mediaan kuudes (95% CI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-väärtus [†]	< 0,00001	
Objektiivne ravivastuse määr[‡]		
ORR [§] % (95% CI)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
p-väärtus [¶]	< 0,00001	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide regressioonimudelil

[†] Kahepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

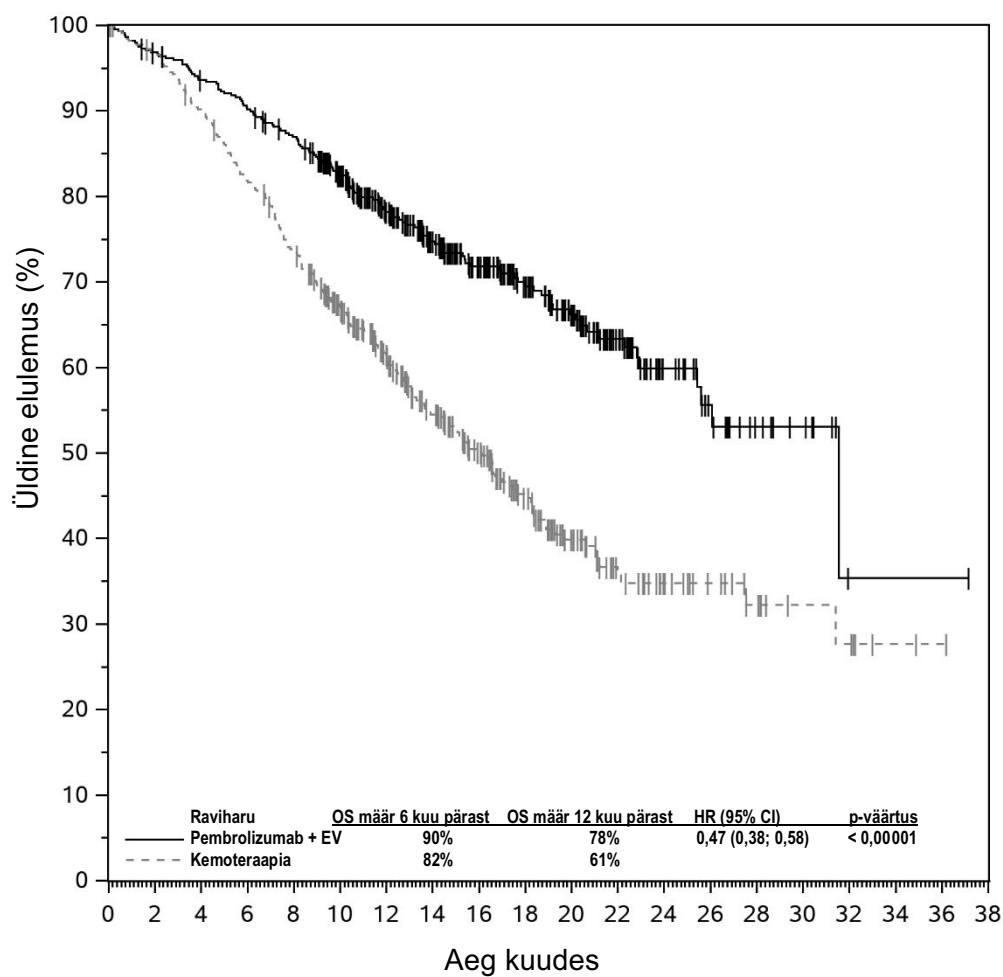
[‡] Hõlmab üksnes ravieelselt mõõdetava haigusega patsiente

[§] Põhineb patsientidel, kelle parim üldine ravivastus oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[¶] Kahepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testil, mis on stratifitseeritud PD-L1 ekspressiooni, tsisplatiinile sobivuse ja maksametastaaside alusel

NR = ei saanud

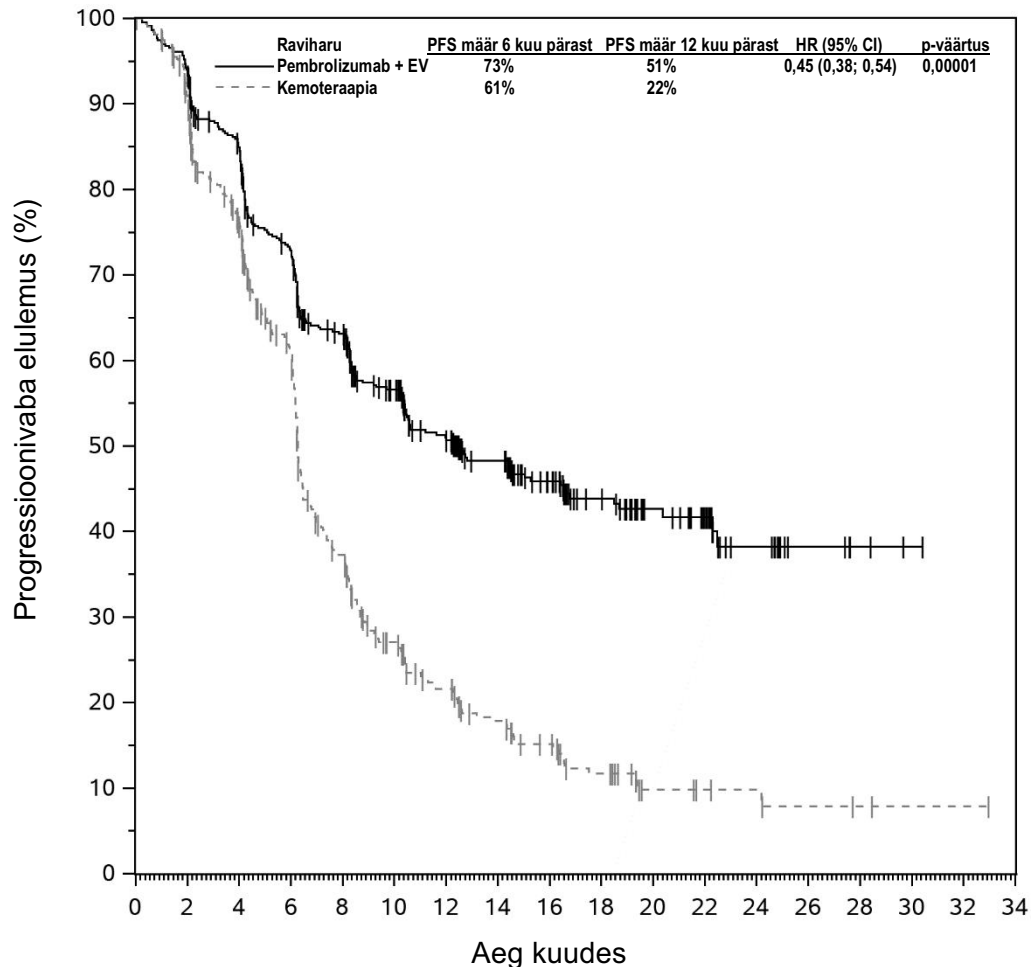
Joonis 22. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver uuringus KEYNOTE-A39



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 23. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver uuringus KEYNOTE-A39



Riskiga patsientide arv

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

KEYNOTE-045: kontrolliga uuring uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-045, mis oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud (1:1) kontrolliga uuring lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi hindamiseks patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud plaatinat sisaldava keemiaravi ajal või järel. Patsiendid pidid olema saanud ravi esimese rea plaatinat sisaldava raviskeemi alusel lokaalselt kaugelearenenud/metastaatilise haiguse tõttu või neoadjuvant/adjuvantravina ning neil pidi esinema haiguse retsidiiv/progreesioon ≤ 12 kuud pärast ravi lõpetamist. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel ($n = 270$) või uurija valikul ühte järgmistest keemiaravi skeemidest, kõiki neid manustati intravenoosselt iga 3 nädala järel ($n = 272$): paklitakseel 175 mg/m² ($n = 84$), dotsetakseel 75 mg/m² ($n = 84$) või vinfluniin 320 mg/m² ($n = 87$). Patsiendid said ravi pembrolizumabiga kuni mittevastuvõetava toksilisuse või haiguse progressioonini. Ravi oli lubatud jätkata ka pärast haiguse progressiooni tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine oli uurija hinnangul patsiendile kliiniliselt kasulik. Ilma haiguse progressioonita patsiente võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus või immuunsupressiooni vajav meditsiiniline seisund ning patsiendid, kes eelnevalt olid saanud rohkem kui 2 rea süsteemset keemiaravi metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks. Patsientidel, kelle ECOG sooritusvõime staatus oli 2, oli nõutav hemoglobiini tase ≥ 10 g/dl, maksa metastaaside puudumine ja nende eelneva keemiaravi skeemi viimase annuse manustamisest pidi uuringusse kaasamise hetkeks olema möödunud ≥ 3 kuud. Kasvaja staatuse hindamine toimus 9 nädalat pärast esimese annuse manustamist ja seejärel iga 6 nädala järel kogu esimese aasta jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-045 osalenud 542 randomiseeritud patsiendi algtaaseme näitajad olid järgmised: mediaanne vanus 66 aastat (vahemik: 26 kuni 88), 58% olid 65-aastased või vanemad; 74% olid meessoost; 72% valgenahalised ja 23% asiaadid; 56% ECOG sooritusvõime staatusega 1 ja 1% ECOG sooritusvõime staatusega 2; ning 96% M1 haigusega ja 4% M0 haigusega. Kaheksakümne seitsmel protsendil patsientidest olid vistseraalsed metastaasid, sh 34%-l maksa metastaasid. Kaheksakümne kuuel protsendil oli primaarne kasvaja alumises traktis ja 14%-l primaarne kasvaja ülemises traktis. Viieteistkümnel protsendil patsientidest oli haigus progresseerunud pärast eelnevat platiinat sisaldavat neoadjuvantset või adjuvantset keemiaravi. Kakskümmend üks protsenti olid saanud 2 eelnevat süsteemset raviskeemi metastaaside raviks. Seitsekümmend kuus protsenti patsientidest olid eelnevalt saanud tsisplatiini, 23% olid eelnevalt saanud karboplatiini ja 1% oli saanud ravi mõne muu platiinat sisaldava raviskeemiga.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) (hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus) ja ravivastuse kestus. Tabelis 26 on kokku võetud ravikavatsusliku populatsiooni põhilised efektiivsusnäitajad lõplikus analüüsis. Lõplikul analüüsil põhinev üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver on esitatud joonisel 24. Uuringus demonstreeriti statistiliselt olulist OS ja ORR paranemist pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes keemiaraviga. Pembrolizumabi ja keemiaravi võrdluses puudusid statistiliselt olulised PFS erinevused.

Tabel 26. Ravivastus uuringus KEYNOTE-045 pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes olid varem saanud keemiaravi

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 270	Keemiaravi n = 272
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	200 (74%)	219 (81%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-väärtus [†]	< 0,001	
Mediaan kuudes (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Juhuga patsientide arv (%)	233 (86%)	237 (87%)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-väärtus [†]	0,313	
Mediaan kuudes (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Objektiivne ravivastuse määr[‡]		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-väärtus [§]	< 0,001	
Täielik ravivastus	9%	3%
Osaline ravivastus	12%	8%
Stabiilne haigus	17%	34%
Ravivastuse kestus^{‡,¶}		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saabunud (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 6 kuud	46 (84%)	8 (47%)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 12 kuud	35 (68%)	5 (35%)

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[†] Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti alusel

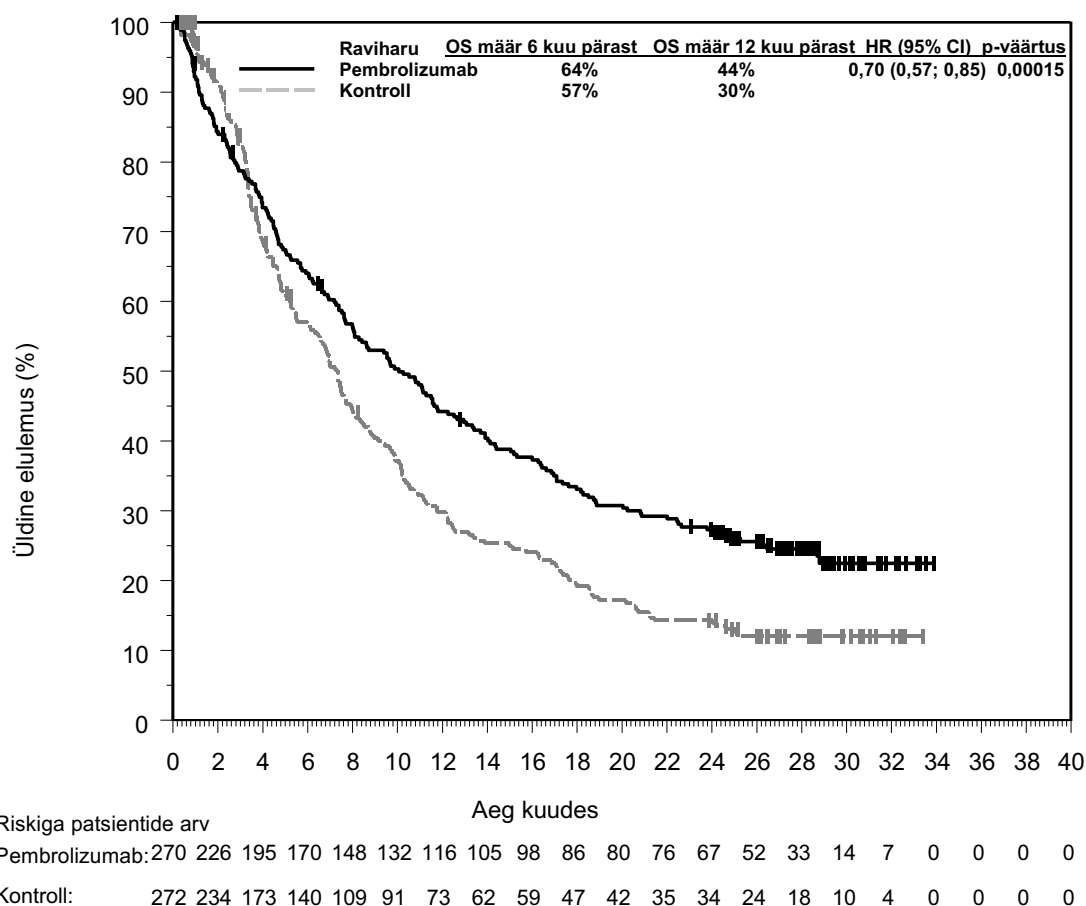
[‡] Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus

[§] Miettineni ja Nurminen meetodi alusel

[¶] Parima objektiivse ravivastusena kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega patsientide alusel

[#] Kaplani-Meieri hinnangu alusel

Joonis 24. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-045 (ravikavatsuslik populatsioon)



Uuringu KEYNOTE-045 raames viidi läbi analüüs nii pembrolizumabi kui ka keemiaravi harude patsientidel, kellel oli PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n = 186 (69%) vs. keemiaravi: n = 176 (65%)] või ≥ 10 [pembrolizumab: n = 74 (27%) vs. keemiaravi: n = 90 (33%)] (vt tabel 27).

Tabel 27. Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi

PD-L1 ekspressioon	Pembrolizumab	Keemiaravi	
	Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi Kõrvaltoimega patsientide arv (%) [*]		Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

* Lõpliku analüüsi põhjal

† Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes keemiaraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Patsientide poolt teatatud tulemusi (*patient-reported outcomes*, PROd) hinnati EORTC QLQ-C30 alusel. Pembrolizumabiga ravitud patsientidel täheldati EORTC QLQ-C30 globaalse terviseseisundi /elukvaliteedi halvenemiseni kulunud aja pikenemist võrreldes nendega, kes uurija valikul said keemiaravi (HR 0,70; 95% CI 0,55...0,90). Rohkem kui 15-nädalase jälgimisperioodi jooksul püsis pembrolizumabiga ravitud patsientide globaalne terviseseisund/elukvaliteet stabiilsena, samas kui uurija valikul keemiaravi saanutel esines globaalse terviseseisundi/elukvaliteedi langus. Nende tulemuste interpreteerimisel tuleb lähtuda uuringu avatud ülesehitusest ja seetõttu tuleb neisse suhtuda ettevaatusega.

KEYNOTE-052: avatud uuring uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-052, mis oli lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi ravi mitmekeskuseline avatud uuring patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi. Patsiendid said pembrolizumabi annuses 200 mg iga 3 nädala järel kuni mittevastuvõetava toksilisuse või haiguse progressioonini. Ravi võidi jätkata pärast haiguse progressiooni tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine oli uurija hinnangul patsiendile kliiniliselt kasulik. Ilma haiguse progressioonita patsiente võis ravida kuni 24 kuud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus või immuunsupressiooni vajav meditsiiniline seisund. Kasvaja staatuse hindamine toimus 9 nädalat pärast esimese annuse manustamist ja seejärel iga 6 nädala järel kogu esimese aasta jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Algtaseme näitajad 370 uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi, olid järgmised: mediaanne vanus 74 aastat (82% olid 65-aastased või vanemad); 77% olid meessoost; 89% olid valgenahalised ja 7% asiaadid. Kaheksakümne kaheksal protsendil oli M1 haigus ja 12%-l M0 haigus. Kaheksakümne viiel protsendil patsientidest olid vistseraalsed metastaasid, sealhulgas 21%-l olid maksa metastaasid. Tsisplatiinravi mitesobivuse põhjused olid järgmised: algtaseme kreatiniini kliirens < 60 ml/min (50%), ECOG sooritusvõime staatus 2 (32%), ECOG sooritusvõime staatus 2 ja algtaseme kreatiniini kliirens < 60 ml/min (9%) ja muud põhjused (III klassi südamepuudulikkus, 2. või suurema raskusastme perifeerne neuropaatia ja 2. või suurema raskusastme kuulmiskadu; 9%). Üheksakümmend protsenti patsientidest ei olnud varem ravi saanud ja 10% olid eelnevalt saanud adjuvantset või neoadjuvantset platinapõhist keemiaravi. Kaheksakümne ühel protsendil oli primaarne kasvaja alumises traktis ja 19%-l patsientidest oli primaarne kasvaja ülemises traktis.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastuse määr (ORR), mida hinnati RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Sekundaarsed tulemusmõõdikud olid ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS). Tabelis 28 on kokku võetud uuringupopulatsiooni põhilised efektiivsusnäitajad lõppanalüüsi seisuga, põhinedes jälgimisperioodil mediaaniga 11,4 kuud (vahemik: 0,1; 41,2 kuud) kõigi patsientide kohta.

Tabel 28. Ravivastus uuringus KEYNOTE-052 pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi

Tulemusnäitaja	n = 370
Objektiivne ravivastuse määr*	
ORR % (95% CI)	29% (24; 34)
Haiguse üle kontrolli saavutamise määr [†]	47%
Täielik ravivastus	9%
Osaline ravivastus	20%
Stabiilne haigus	18%
Ravivastuse kestus	
Mediaan kuudes (vahemik)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% kestusega ≥ 6 kuud	81% [‡]
Aeg ravivastuseni	
Mediaan kuudes (vahemik)	2,1 (1,3; 9,0)
Progressioonivaba elulemus*	
Mediaan kuudes (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
6 kuu progressioonivaba elulemuse määr	33%
12 kuu progressioonivaba elulemuse määr	22%
Üldine elulemus	
Mediaan kuudes (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
6 kuu üldise elulemuse määr	67%
12 kuu üldise elulemuse määr	47%

* Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus

[†] Põhineb parimal ravivastusel, milleks oli stabiilne haigus või parem tulemus

[‡] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul; hõlmab 84 patsienti, kellel esines ravivastus kestusega 6 kuud või kauem

Uuringu KEYNOTE-052 raames viidi läbi analüüs patsientidel, kellel olid kasvaja, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga < 10 (n = 251; 68%) või ≥ 10 (n = 110; 30%), kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit (vt tabel 29).

Tabel 29. Objektiivne ravivastuse määr ja üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi

Tulemusnäitaja	CPS < 10 n = 251	CPS ≥ 10 n = 110
Objektiivne ravivastuse määr*		
ORR % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
Üldine elulemus		
Mediaan kuudes (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12 kuu üldise elulemuse määr	41%	61%

* BICR, RECIST 1.1 alusel

KEYNOTE-361 on III faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud kliiniline uuring, milles võrreldakse pembrolizumabi koos platinapõhise keemiaraviga (st kas tsisplatiin või karboplatiin koos gemtsitabiiniga) või ilma ja esimese rea keemiaravi kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga isikutel. Uuringu KEYNOTE-361 tulemused pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamisel ei näidanud statistiliselt olulist paranemist RECIST 1.1 alusel BICR käigus hinnatud PFS (HR 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p = 0,0033) ega OS (HR 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; p = 0,0407) puhul võrreldes ainult keemiaraviga. Vastavalt eelnevalt täpsustatud hierarhilisele uuringu järjekorrale ei saanud ametlikes uuringutes hinnata pembrolizumabi statistilist olulisust võrreldes keemiaraviga. Pembrolizumabi monoterapia efektiivsuse põhitulemusnäitajad patsientidel, kellele uurija eelistas keemiaraviks pigem karboplatiini kui tsisplatiini, olid kooskõlas uuringu KEYNOTE-052 tulemustega. Efektiivsustulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerivad PD-L1 CPS-iga ≥ 10, olid sarnased üldpopulatsioonile, kellele valiti keemiaravi eelistuseks karboplatiin. Vt tabel 30 ja joonised 25 ja 26.

Tabel 30. Ravivastus pembrolizumabile annuses 200 mg iga 3 nädala järel või keemiaravile uuringus KEYNOTE-361 varem ravimata uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele uurija eelistas keemiaraviks pigem karboplatiini kui tsisplatiini

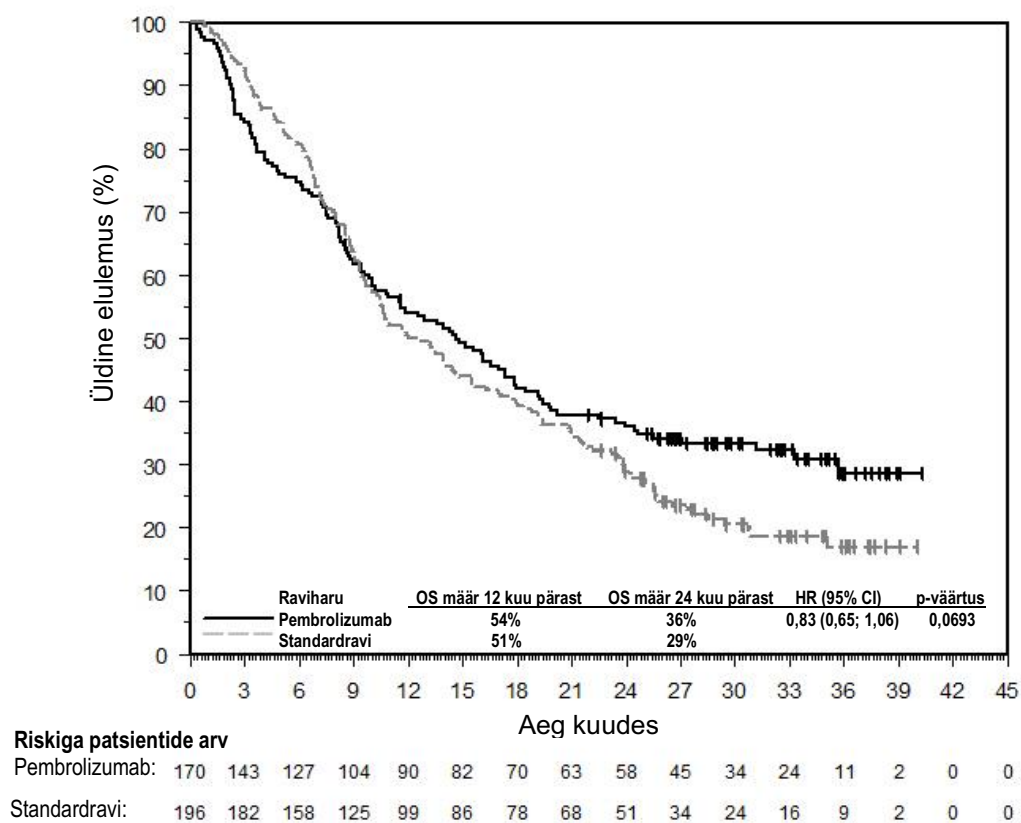
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab n = 170	Keemiaravi n = 196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n = 84	Keemiaravi CPS ≥ 10 n = 89
Objektiivne ravivastuse määr*				
ORR % (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Täielik ravivastus	10%	11%	12%	18%
Osaline ravivastus	18%	31%	18%	28%
Ravivastuse kestus*				
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% kestusega ≥ 12 kuud†	57%	30%	63%	38%
PFS*				
Mediaan kuudes (95% CI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
12 kuu PFS määr	25%	24%	26%	31%
OS				
Mediaan kuudes (95% CI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
12 kuu OS määr	54%	51%	57%	54%

* Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus

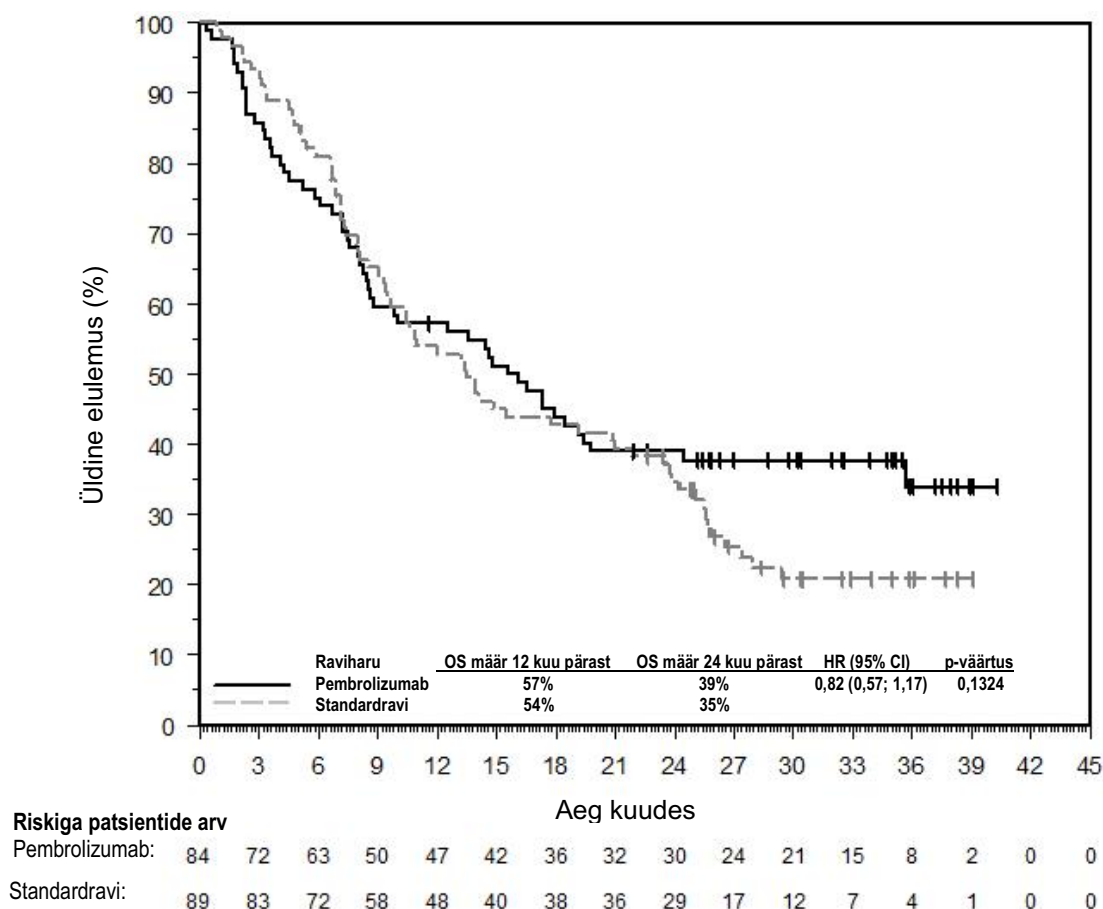
† Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul

NR = ei saanud

Joonis 25. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-361 (ravikavatsuslik populatsioon, valikravim karboplatiin)



Joonis 26. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-361 (patsiendid PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 10 , ravikavatsuslik populatsioon, valikravim karboplatiin)



Pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoom

KEYNOTE-689: neoadjuvant- ja adjuvantravi kontrolliga uuring lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava HNSCC patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-689, mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud aktiivse kontrolliga uuring ja viidi läbi 714-l lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava HNSCC (staadium III...IVA) patsiendil. Uuringusse mittesobivateks loeti patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus, mille tõttu patsient oli viimase 2 aasta jooksul saanud süsteemset ravi, või immunosupressiooni vajav haigusseisund. Randomiseerimine stratifitseeriti primaarse kasvaja asukoha (orofarüngeaalne/suuõõs või kõri või hüpofarüngeaalne), kasvaja staadiumi (AJCC 8. väljaande järgi III või IVA) ja kasvaja PD-L1 staatuse (TPS $\geq 50\%$ või $< 50\%$) järgi.

Patsiendid randomiseeriti (1: 1) ühte järgmistest raviharudest:

- Raviharu A. Neoadjuvantraviks pembrolizumab 200 mg 2 tsüklit enne kirurgilist resektsiooni. 6 nädala jooksul pärast kirurgilist operatsiooni pembrolizumab 200 mg 3 tsüklit kombinatsioonis kas kiiritusraviga + 3 tsüklit samaaegset ravi tsisplatiiniga 100 mg/m² iga 3 nädala järel patsientidele, kellel olid suure riski patoloogilised tunnused pärast kirurgilist operatsiooni, või ainult kiiritusraviga patsientidele, kellel puudusid suure riski patoloogilised tunnused pärast kirurgilist operatsiooni. Sellele järgnes pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel kuni 12 tsüklit.
- Raviharu B. Neoadjuvantravi enne kirurgilist operatsiooni ei tehtud. 6 nädala jooksul pärast kirurgilist operatsiooni kas kiiritusravi + 3 tsüklit samaaegset ravi tsisplatiiniga 100 mg/m² iga 3 nädala järel patsientidele, kellel olid pärast kirurgilist operatsiooni suure riski patoloogilised tunnused, või ainult kiiritusravi patsientidele, kellel pärast kirurgilist operatsiooni puudusid suure riskiga patoloogilised tunnused.

Suure riskipatoloogiliste tunnustena määratleti positiivne leid löikepiiril või ekstranodaalne levik pärast kirurgilist resektsiooni.

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni BICR käigus RECIST 1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini, raviskeemi lõpuni (17 tsükli), lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini, haiguse kordumiseni adjuvantfaasis, haiguse progressioonini neil, kes ei olnud läbinud kirurgilist ravi või kellel oli tehtud osaline resektsioon ja alustasid adjuvantravi faasi, või mittevastuvõetava toksilisuseni. Kasvaja staatust hinnati enne kirurgilist operatsiooni neoadjuvantravi faasi 6. nädalal. Pärast adjuvantravi faasi alustamist hinnati kasvaja staatust 12 nädalat pärast kiiritusravi ± tsisplatiini ravi lõppu ning edaspidi iga 3 kuu järel kuni 3. aasta lõpuni; seejärel iga 6 kuu järel kuni 5. aasta lõpuni. A-harus tehti kirurgiline operatsioon 89%-le ja B-harus 88%-le patsientidest. A-harus said 29% patsientidest tsisplatiini pluss kiiritusravi ja 46% said ainult kiiritusravi. B-harus said 40% patsientidest tsisplatiini pluss kiiritusravi ja 39% said ainult kiiritusravi.

Uuringus KEYNOTE-689 osalenud 714 patsiendist 682-l (96%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , määratuna PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ meetodil. Uuringupopulatsiooni kuulunud 682 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 60 aastat (vahemik: 22 kuni 87), 33% vanuses 65 või vanemad; 79% mehed; 78% euroopiidest rassist, 13% asiaadid ja 2,5% mustanahalised; 43%-l oli ECOG PS 1 ja 79% olid endised/praegused suitsetajad. Neljal protsendil patsientidest olid HPV-positiivsed kasvajakasvajad, 26%-l oli III staadiumi haigus ja 74%-l oli IVA staadiumi haigus.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli BICR käigus hinnatud EFS, mida määratleti kui aega randomiseerimisest kuni mis tahes juhu esmakordse esinemiseni järgmistest: lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon, lokaalse või kaugelearenenud haiguse progressioon või taasteke või surm mis tahes põhjusel. Teisest primaarset pahaloomulist kasvajat ei loetud juhtude hulka. Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid BIPR kaudu hinnatud mPR, OS ja BIPR kaudu hinnatud pCR.

Uuring näitas statistiliselt olulist EFS-i paranemist (HR 0,73; 95% CI 0,58; 0,92; p-väärtus 0,00411) patsientidel, kes olid randomiseeritud saama pembrolizumabi kombinatsioonis kiiritusraviga koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma, võrreldes nendega, kes olid randomiseeritud saama kiiritusravi koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma, esimese eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal kogu populatsioonis. Vaheanalüüsis OS-i ametlikult ei testitud. Tabelis 31 on kokku võetud põhilised efektiivsustulemused eelnevalt määratletud patsientide alarühmas, milles patsientide kasvajakasvajad ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , jälgimisaja mediaaniga 27,0 kuud (vahemik: 0,5 kuni 66,5 kuud). EFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 27 ja 28.

Tabel 31. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-689 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel koos kiiritusraviga ja koos tsisplatiiniga või ilma n = 347	Kiiritusravi koos tsisplatiiniga või ilma n = 335
EFS		
Juhuga patsientide arv (%)	128 (37%)	156 (47%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	59,7 (37,9; NR)	29,6 (19,5; 41,9)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,70 (0,55; 0,89)	
p-väärtus [‡]	0,00140	
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	106 (31%)	128 (38%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	NR (NR; NR)	61,8 (49,2; NR)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,72 (0,56; 0,94)	

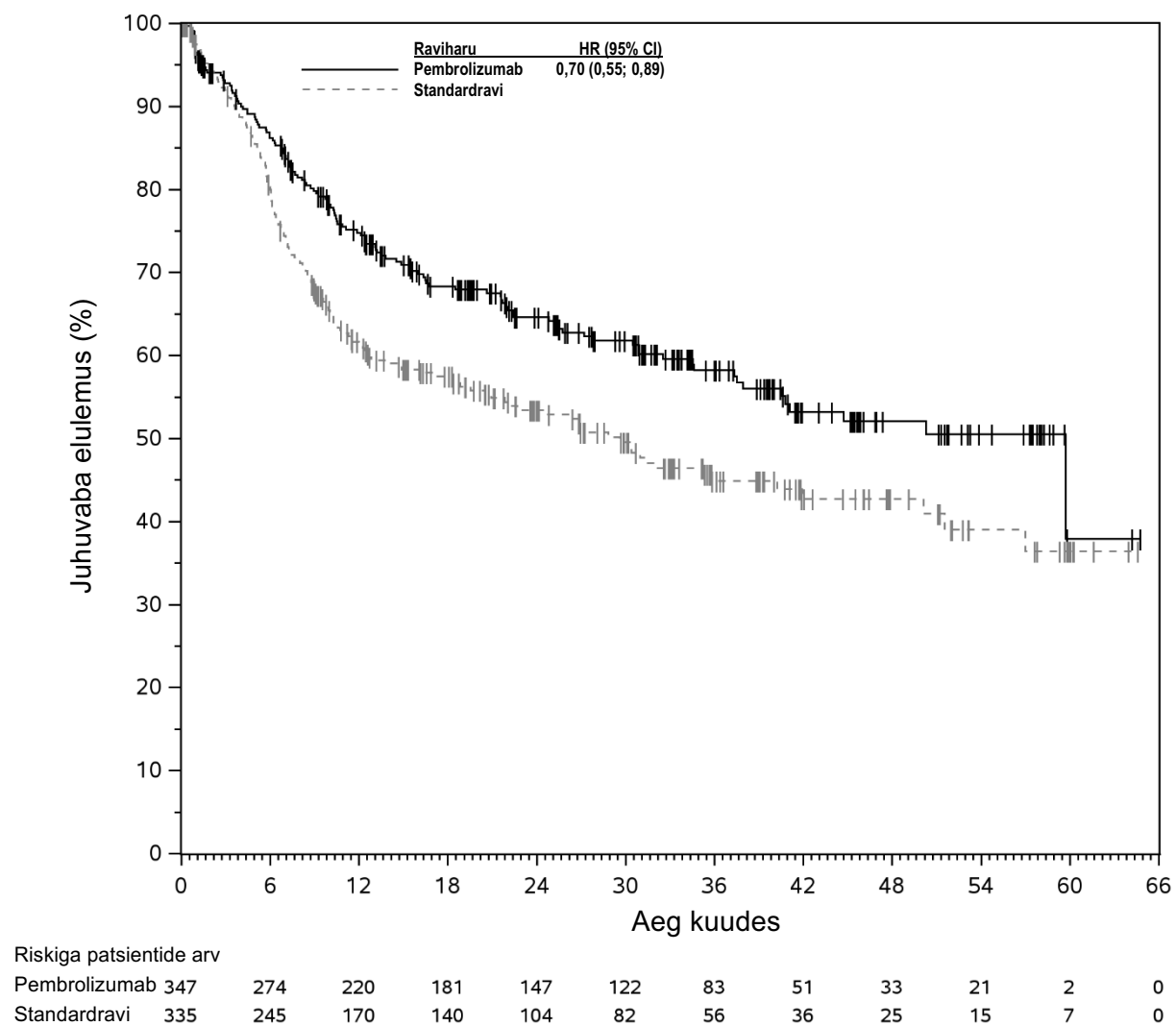
* Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni meetodil tsenseeritud andmete jaoks

[†] Põhineb Coxi regressioonimudelil Efroni kattuvuste käsitlemise meetodil. Kaasmuutujaks on ravi, mis stratifitseeriti primaarse kasvaja asukoha ja kasvaja staadiumi järgi

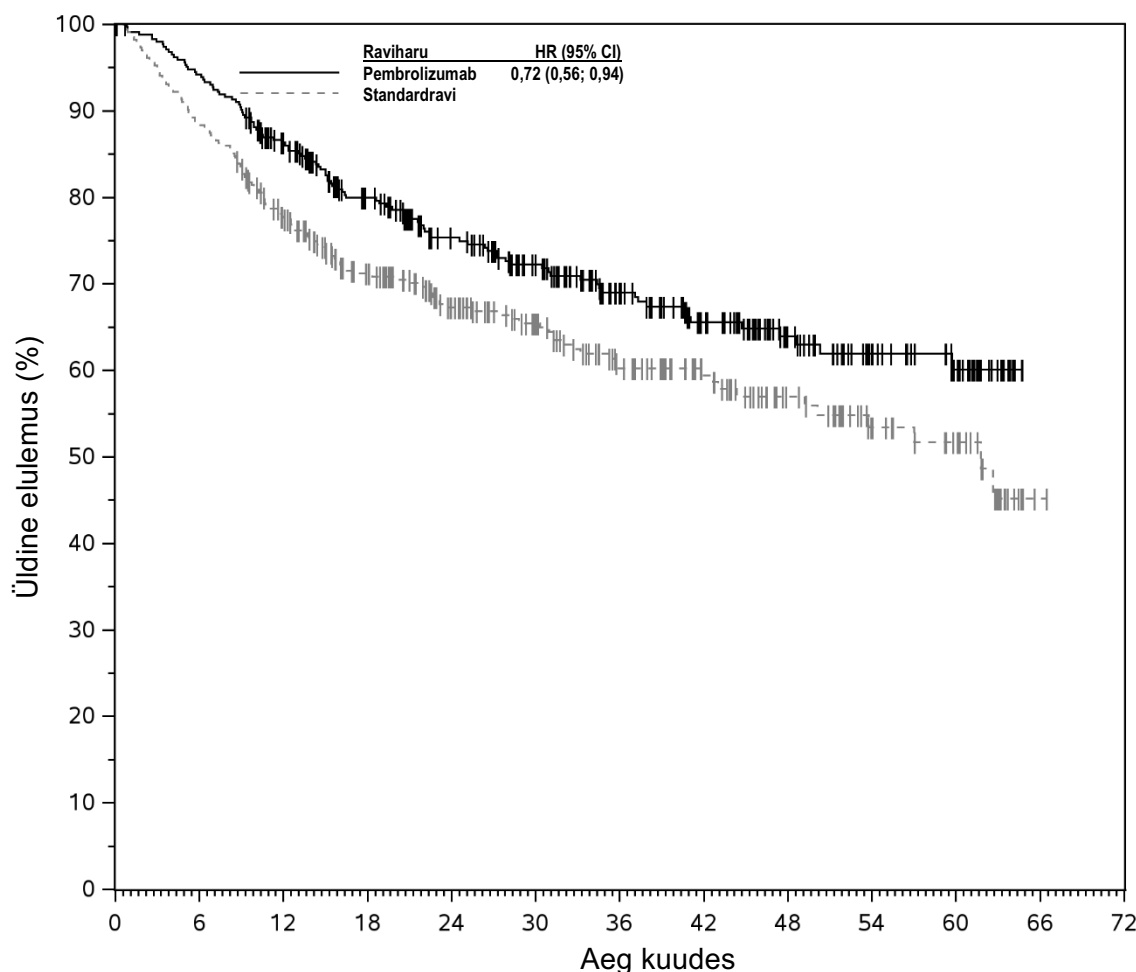
[‡] Ühepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis on stratifitseeritud primaarse kasvaja asukoha ja kasvaja staadiumi järgi: võrreldes ühepoolse p-väärtuse piiriga 0,0124

NR = ei saanud

Joonis 27. Juhuvaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-689 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 1)



Joonis 28. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-689 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS $\geq$ 1)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab	347	325	283	237	201	170	132	100	68	45	29	0	0
Standardravi	335	296	247	203	161	135	103	76	55	36	26	1	0

KEYNOTE-048: monoterapia ja kombinatsioonravi kontrolliga uuring HNSCC patsientidel, kes ei ole varem saanud korduva või metastaatilise haiguse ravi

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-048, mis oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuring, milles hinnati histoloogiliselt kinnitatud korduva või metastaatilise suuõõne, neelu või kõri HNSCC ravi patsientidel, kes ei olnud varem saanud korduva või metastaatilise haiguse süsteemset ravi ning kelle haigust ei peetud paiksele ravile alluvaks.

Uuringusse mittesobivateks loeti patsiendid, kellel oli nasofarüngeaalne kartsinoom, aktiivne autoimmuunhaigus, kui seetõttu oli patsient saanud viimase 2 aasta jooksul süsteemset ravi, või immunosupressiooni vajav haigusseisund. Randomiseerimine stratifitseeriti kasvaja PD-L1 ekspressiooni (TPS $\geq$ 50% või $<$ 50%), HPV staatuse (positiivne või negatiivne) ja ECOG sooritusvõime staatuse (0 vs. 1) järgi. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel
- 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel, karboplatiin AUC järgi 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel või tsisplatiin 100 mg/m² iga 3 nädala järel ning 5-FU 1000 mg/m²/ööpäevas pidev manustamine 4 päeva jooksul iga 3 nädala järel (maksimaalselt 6 tsüklit plaatinat ja 5-FU-d)
- Tsetuksimab 400 mg/m² löökannus, seejärel 250 mg/m² üks kord nädalas, karboplatiin AUC järgi 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel või tsisplatiin 100 mg/m² iga 3 nädala järel ning 5-FU 1000 mg/m²/ööpäevas pidev manustamine 4 päeva jooksul iga 3 nädala järel (maksimaalselt 6 tsüklit plaatinat ja 5-FU-d).

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST 1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine pärast RECIST alusel defineeritud haiguse progressiooni oli lubatud juhul kui patsiendi seisund oli kliiniliselt stabiilne ning uuriva arsti hinnangul võis patsient saada kasu ravi jätkamisest. Kasvaja staatust hinnati 9. nädalal ja edaspidi iga 6 nädala järel esimese aasta jooksul ning pärast seda veel 24 kuu jooksul iga 9 nädala järel.

882-st KEYNOTE-048 uuringu patsiendist 754-l (85%) olid kasvaja, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (põhineb PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ komplektil). Nende 754 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 61 aastat (vahemik: 20...94); 36% 65-aastased või vanemad; 82% meessoost; 74% valgenahalised ja 19% asiaadid; 61% ECOG sooritusvõime skooriga 1; ning 77% olid endised/praegused suitsetajad. Haigustunnused olid järgmised: 21% HPV-positiivsed ning 95%-l oli haiguse IV staadium (IVa staadium 21%, IVb staadium 6% ja IVc staadium 69%).

Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid OS ja PFS (hinnatud BICR käigus RECIST 1.1 alusel). Uuringus tõestati statistiliselt olulist OS paranemist kõigil pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi harusse randomiseeritud patsientidel võrreldes standardraviga (HR 0,72; 95% CI 0,60...0,87) ning patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 , kes randomiseeriti pembrolizumabi monoterapia harusse, võrreldes standardraviga. Tabelites 32 ja 33 on kokku võetud põhilised pembrolizumabi efektiivsusnäitajad patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 uuringu KEYNOTE-048 lõpliku analüüsi seisuga, mis viidi läbi mediaanse jälgimisperioodiga 13 kuud pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni puhul ning mediaanse jälgimisperioodiga 11,5 kuud pembrolizumabi monoterapia puhul. Lõplikul analüüsil põhinevad OS Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 29 ja 30.

Tabel 32. Pembrolizumabi pluss kemoteraapia efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-048 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + plaatinat sisaldav kemoteraapia + 5-FU n = 242	Standardravi* n = 235
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	177 (73%)	213 (91%)
Mediaan kuudes (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-väärtus [‡]	0,00002	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	212 (88%)	221 (94%)
Mediaan kuudes (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-väärtus [‡]	0,03697	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [§] %(95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Täielik ravivastus	7%	3%
Osaline ravivastus	30%	33%
p-väärtus [¶]	0,4586	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% kestusega ≥ 6 kuud	54%	34%

* Tsetuksimab, plaatina ja 5-FU

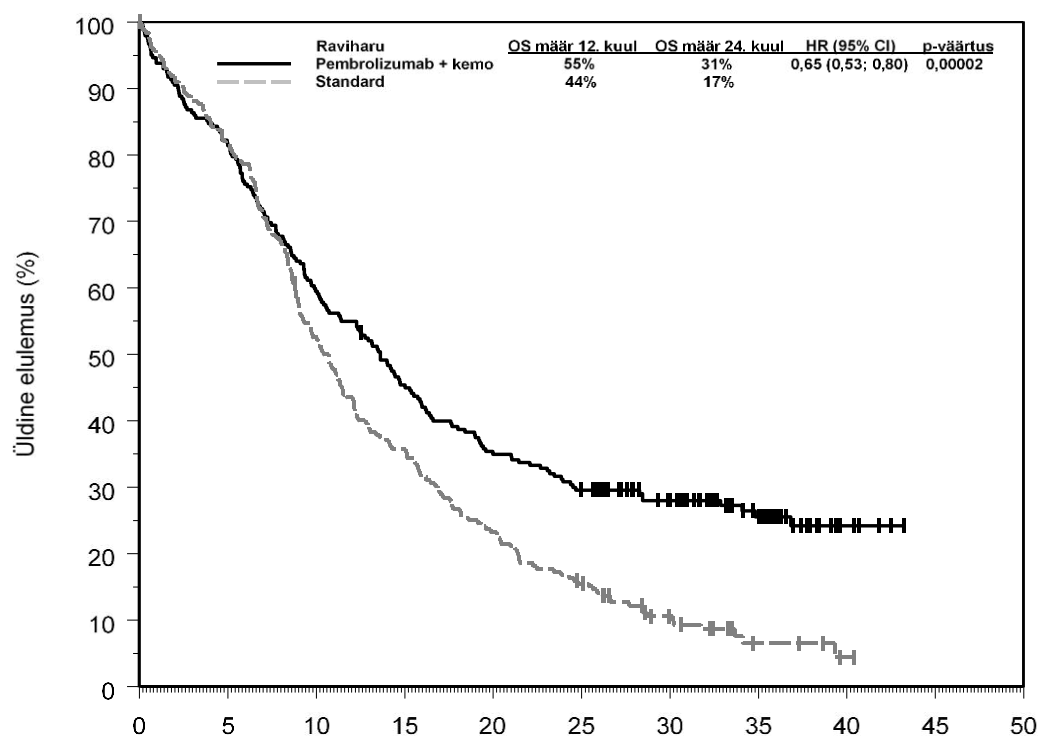
[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[§] Ravivastus: parima objektiivse ravivastusena kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

[¶] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil, stratifitseeritud ECOG (0 vs. 1), HPV staatuse (positiivne vs. negatiivne) ja PD-L1 staatuse (tugevalt positiivne vs. mitte tugevalt positiivne) järgi

Joonis 29. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver pembrolizumabi pluss kemoterapia raviharus uuringus KEYNOTE-048 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 1)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + kemo:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Standard:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Tabel 33. Pembrolizumabi monoterapia efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-048 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab n = 257	Standardravi* n = 255
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	197 (77%)	229 (90%)
Mediaan kuudes (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-väärtus [‡]	0,00133	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	228 (89%)	237 (93%)
Mediaan kuudes (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-väärtus [‡]	0,89580	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [§] % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Täielik ravivastus	5%	3%
Osaline ravivastus	14%	32%
p-väärtus [¶]	1,0000	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% kestusega ≥ 6 kuud	81%	36%

* Tsetuksimab, plaatina ja 5-FU

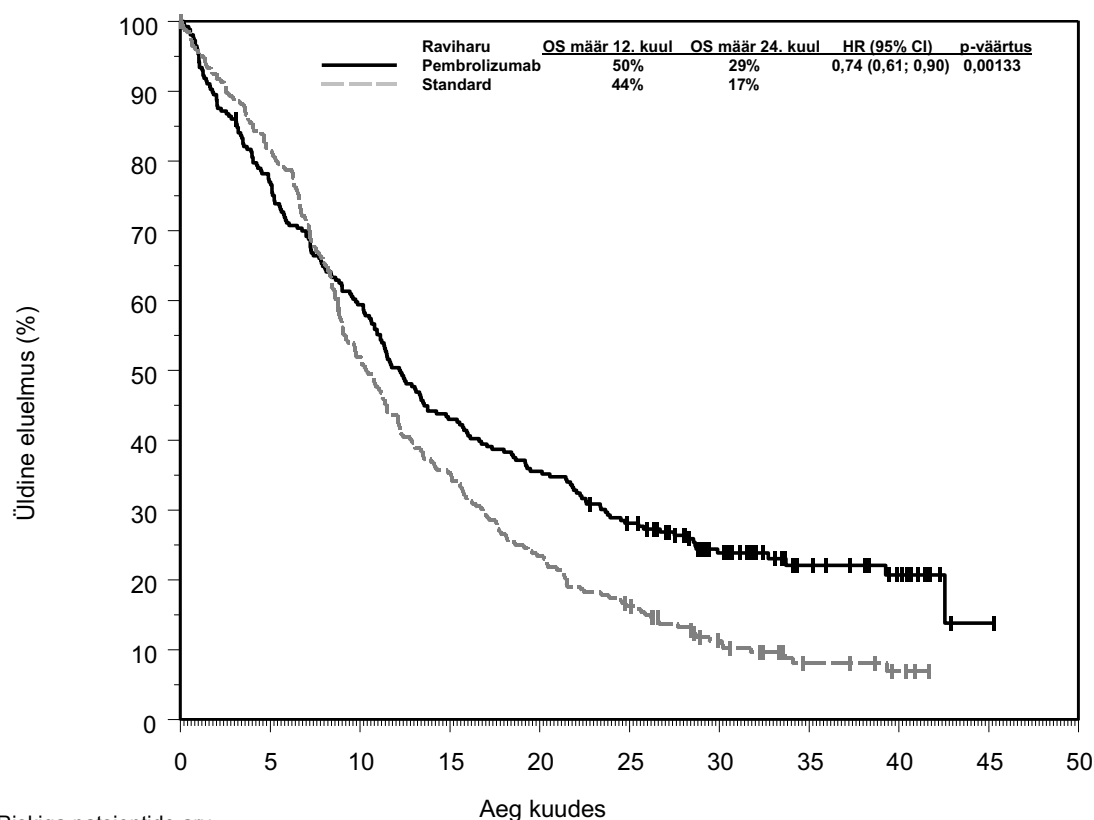
[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[§] Ravivastus: parima objektiivse ravivastusena kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

[¶] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil, stratifitseeritud ECOG (0 vs. 1), HPV staatuse (positiivne vs. negatiivne) ja PD-L1 staatuse (tugevalt positiivne vs. mitte tugevalt positiivne) järgi

Joonis 30. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver pembrolizumabi monoterapia raviharus uuringus KEYNOTE-048 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 1)



Riskiga patsientide arv		Aeg kuudes									
Pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Standard:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

Uuringus KEYNOTE-048 viidi läbi analüüs patsientidel kasvaja ekspressiooniga PD-L1 CPS ≥ 20 [pembrolizumab pluss kemoterapia: n = 126 (49%) vs. standardravi: n = 110 (43%) ja pembrolizumabi monoterapia: n = 133 (52%) vs. standardravi: n = 122 (48%)] (vt tabel 34).

Tabel 34. Pembrolizumabi pluss kemoteraapia ja pembrolizumabi monoteraapia efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + plaatinat sisaldav kemoteraapia + 5-FU n = 126	Standardravi* n = 110	Pembrolizumabi monoteraapia n = 133	Standardravi* n = 122
OS				
Juhuga patsientide arv (%)	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mediaan kuudes (95% CI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-väärtus [‡]	0,00044		0,00010	
OS määr 6. kuul (95% CI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
OS määr 12. kuul (95% CI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
OS määr 24. kuul (95% CI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Juhuga patsientide arv (%)	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mediaan kuudes (95% CI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-väärtus [‡]	0,02951		0,46791	
PFS määr 6. kuul (95% CI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
PFS määr 12. kuul (95% CI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
PFS määr 24. kuul (95% CI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Objektiivne ravivastuse määr				
ORR [§] % (95% CI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Ravivastuse kestus				
Ravivastusega patsientide arv	54	42	31	44
Mediaan kuudes (vahemik)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Tsetuksimab, plaatina ja 5-FU

† Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

‡ Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

§ Ravivastus: prima objektiivse ravivastusena kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

Uuringus KEYNOTE-048 viidi läbi analüüs patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 kuni < 20 [pembrolizumab pluss kemoterapia: n = 116 (45%) vs. standardravi: n = 125 (49%) ja pembrolizumabi monoterapia: n = 124 (48%) vs. standardravi: n = 133 (52%)] (vt tabel 35).

Tabel 35. Pembrolizumabi pluss kemoterapia ja pembrolizumabi monoterapia efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 kuni < 20)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab + plaatinat sisaldav kemoterapia + 5-FU n = 116	Standardravi* n = 125	Pembrolizumabi monoterapia n = 124	Standardravi* n = 133
OS				
Juhuga patsientide arv (%)	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mediaan kuudes (95% CI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS määr 6. kuul (95% CI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
OS määr 12. kuul (95% CI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
OS määr 24. kuul (95% CI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Juhuga patsientide arv (%)	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Mediaan kuudes (95% CI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS määr 6. kuul (95% CI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
PFS määr 12. kuul (95% CI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
PFS määr 24. kuul (95% CI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Objektiivne ravivastuse määr				
ORR [‡] % (95% CI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Ravivastuse kestus				
Ravivastusega patsientide arv	34	42	18	45
Mediaan kuudes (vahemik)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Tsetuksimab, plaatina ja 5-FU

[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Ravivastus: parima objektiivse ravivastusena kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

NR = ei saanud

KEYNOTE-040: kontrollitud uuring HNSCC patsientidel, kes on varem saanud platiinat sisaldavat kemoteraapiat

Pembrolizumabi ohutuse ja efektiivsuse kohta viidi läbi uuring KEYNOTE-040 – mitmekeskuseline avatud randomiseeritud kontrolliga uuring, milles hinnati histoloogiliselt kinnitatud korduva või metastaatilise suuõõne, neelu või kõri HNSCC ravi patsientidel, kellel esines haiguse progressioon induktsioon-, samaaegse või adjuvantravi osana manustatud platiinat sisaldava kemoteraapia ajal või järel ning kelle haigus ei allunud paiksele kuratiivsele ravile. Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni ($TPS \geq 50\%$), HPV staatuse ja ECOG sooritusvõime staatuse järgi ning seejärel randomiseeriti (1:1) saama kas pembrolizumabi 200 mg iga 3 nädala järel ($n = 247$) või ühte kolmest standardravist ($n = 248$): metotreksaat 40 mg/m² üks kord nädalas ($n = 64$), dotsetakseel 75 mg/m² üks kord iga 3 nädala järel ($n = 99$) või tsetuksimab 400 mg/m² löökannus ja seejärel 250 mg/m² üks kord nädalas ($n = 71$). Ravi oli lubatud jätkata kuni haiguse progressioonini, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja uurija hinnangul võis saada ravist kliinilist kasu. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli: nasofarüngeaalne kartsinoom, aktiivne autoimmuunhaigus, kui seetõttu oli patsient saanud viimase 2 aasta jooksul süsteemset ravi; immunosupressiooni vajav haigus; või kes olid varem saanud korduva ja/või metastaatilise HNSCC tõttu 3 või enamat süsteemset ravi. Kasvaja staatust hinnati 9. nädalal ja edaspidi iga 6 nädala järel kuni 52. nädalani ning pärast seda veel 24 kuu jooksul iga 9 nädala järel.

Uuringusse KEYNOTE-040 kaasatud 495-st patsiendist 129-l (26%) olid kasvaja, mis ekspresseerisid PD-L1 $TPS \geq 50\%$ (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit järgi). Nende 129 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanne vanus 62 aastat (40% vanuses 65 või rohkem aastat); 81% meessoost; 78% valged, 11% aasia päritolu ja 2% mustanahalised; ECOG sooritusvõime staatusega 0 või 1 vastavalt 23% ja 77%; HPV-positiivseid kasvaja oli 19%-l. Kuuekümmne seitsmel protsendil (67%) patsientidest oli M1 haigus ja enamikul oli IV staadiumi haigus (IV staadium 32%; IVa staadium 14%, IVb staadium 4% ja IVc staadium 44%). Kuuteistkümmel protsendil (16%) oli haiguse progressioon pärast platiinat sisaldavat neoadjuvant- või adjuvantkemoteraapiat ning 84% oli eelnevalt saanud metastaatilise haiguse raviks 1...2 süsteemset raviskeemi.

ITT populatsioonis oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks OS. Algse analüüsi tulemusel oli OS HR 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) ühepoolse p-väärtusega 0,0316. OS mediaan oli pembrolizumabi rühmas 8,4 kuud, võrreldes 7,1 kuuga standardravi korral. Tabelis 36 on kokku võetud põhilised efektiivsusnäitajad $TPS \geq 50\%$ populatsioonis. OS Kaplani-Meieri kõver $TPS \geq 50\%$ populatsioonis on esitatud joonisel 31.

Tabel 36. Uuringu KEYNOTE-040 efektiivsustulemused 200 mg pembrolizumabiga iga 3 nädala järel HNSCC patsientidel TPS $\geq$ 50% rühmast, kes olid eelnevalt saanud platiinat sisaldavat keemiaravi.

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 64	Standardravi* n = 65
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	41 (64%)	56 (86%)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-väärtus [‡]	0,001	
Mediaan kuudes (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Juhuga patsientide arv (%)	52 (81%)	58 (89%)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-väärtus [‡]	0,003	
Mediaan kuudes (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Määr (%) 6. kuul (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objektiivne ravivastuse määr[§]		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-väärtus [†]	0,0009	
Täielik ravivastus	5%	2%
Osaline ravivastus	22%	8%
Stabiilne haigus	23%	23%
Ravivastuse kestus^{§,¶¶}		
Mediaan kuudes (vahemik)	Ei saanud (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Patsientide arv (% ^b) kestusega $\geq$ 6 kuud	9 (66%)	2 (50%)

* Metotreksaat, dotsetakseel või tsetuksimab

[†] Riskitiheduste suhe (pembrolizumab võrreldes standardraviga) stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[‡] Ühepoolne p-väärtus logaritmilise astaktesti alusel

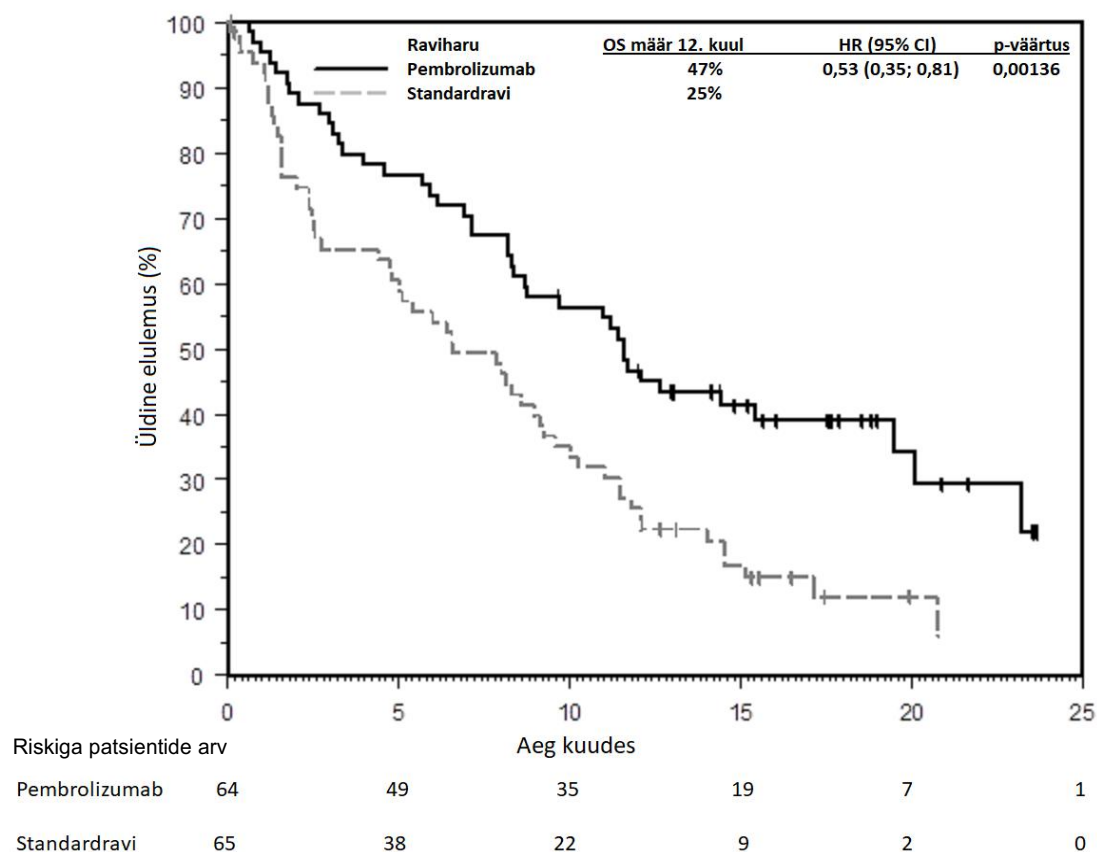
[§] Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus

[¶] Miettineni ja Nurminen meetodi alusel

[#] Parima objektiivse ravivastuse kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega patsientide alusel

^b Kaplani-Meieri hinnangu alusel

Joonis 31. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-040 patsientidel PD-L1 ekspressiooniga (TPS $\geq$ 50%)



Neerurakk-kartsinoom

KEYNOTE-426: aksitiniibiga kombinatsioonravi kontrollitud uuring varem mitteravitud RCC-ga patsientidel

Pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-426, mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud aktiivse kontrolliga uuring heledarakulise komponendiga kaugelearenenud RCC-ga patsientidel, sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest ja rahvusvahelise metastaatilise RCC andmebaasi konsortsiumi (*International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) riskirühma kategooriatest. Uuringust jäeti välja autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajavate haigusseisunditega patsiendid. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt riskikategooriatele (soodne, keskmine või halb) ja geograafilisele piirkonnale (Põhja-Ameerika, Lääne-Euroopa ja „ülejäänud maailm“). Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel kombinatsioonis 5 mg aksitiniibiga suukaudselt kaks korda ööpäevas. Patsientidel, kes talusid aksitiniibi annust 5 mg kaks korda ööpäevas 2 järjestikuse ravitsükli jooksul (st 6 nädalat) ja kellel puudusid > 2 . raskusastme raviga seotud aksitiniibi kõrvaltoimed ning vererõhk oli hästi kontrollitud $\leq 150/90$ mmHg, oli lubatud suurendada aksitiniibi annust 7 mg-ni kaks korda ööpäevas. Samade kriteeriumide alusel oli lubatud aksitiniibi annuse suurendamine 10 mg-ni kaks korda ööpäevas. Toksilisuse kontrollimiseks oli lubatud ravi aksitiniibiga katkestada või vähendada 3 mg-ni kaks korda ööpäevas ja edasi 2 mg-ni kaks korda ööpäevas.
- 50 mg sunitiniibi suukaudselt üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel 2 ravivaba nädalat.

Ravi pembrolizumabi ja aksitiniibiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus või uuriva arsti poolt, mittevastuvõetava toksilisuseni või kuni pembrolizumabiga ravi maksimaalse kestuseni 24 kuud. Pembrolizumabi ja aksitiniibi manustamine oli lubatud pärast RECIST alusel määratletud haiguse progressiooni tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine andis uuriva arsti hinnangul kliinilist kasu. Kasvaja staatust hinnati uuringueelselt, pärast randomiseerimist 12. nädalal, siis iga 6 nädala järel kuni 54. nädalani ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Kokku randomiseeriti 861 patsienti. Uuringupopulatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 26 kuni 90); 38% vanuses 65 või rohkem aastat; 73% meessoost; 79% valgenahalised ja 16% asiaadid; 80%-l oli Karnofsky sooritusvõime skoor (*Karnofsky Performance Score*, KPS) 90...100% ja 20%-l oli KPS 70...80; patsiendid jagunesid IMDC riski kategooriatesse järgnevalt: 31% soodne, 56% keskmine ja 13% halb.

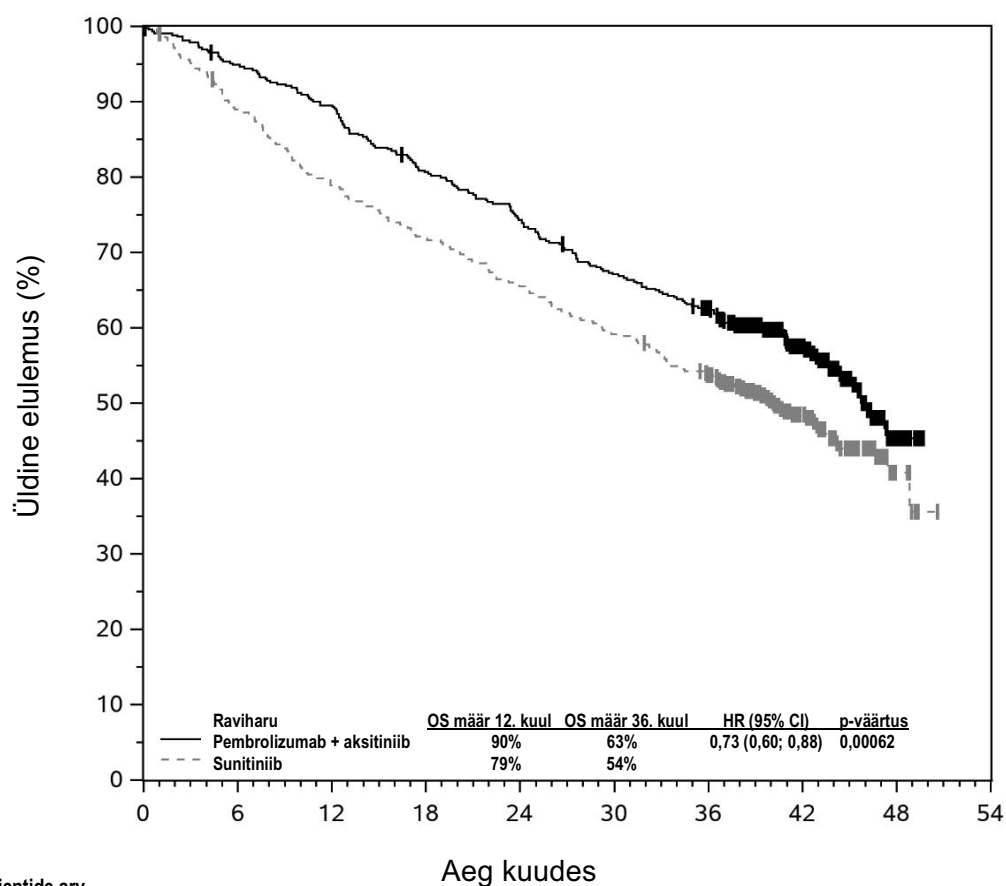
Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) (hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel). Sekundaarsed efektiivsuse tulemusmõõdikud olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus, hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Uuringus näidati OS-i (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; p-väärtus = 0,00005) ja PFS-i (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; p-väärtus = 0,00012) statistiliselt olulist paranemist pembrolizumabi harusse randomiseeritud patsientidel võrreldes sunitiniibiga uuringu eelnevalt määratletud vaheanalüüsis. Tabelis 37 on kokku võetud põhilised efektiivsuse mõõdikud ning joonistel 32 ja 33 on näidatud OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad lõpliku analüüsi alusel jälgimisaja mediaaniga 37,7 kuud.

Tabel 37. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-426

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab Aksitiniib n = 432	Sunitiniib n = 429
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	193 (45%)	225 (52%)
Mediaan kuudes (95% CI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-väärtus [†]	0,00062	
PFS [‡]		
Juhuga patsientide arv (%)	286 (66%)	301 (70%)
Mediaan kuudes (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-väärtus [†]	< 0,00001	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [§] % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Täielik ravivastus	10%	3%
Osaline ravivastus	50%	36%
p-väärtus [¶]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Patsientide arv (% [#]) kestusega ≥ 30 kuud	87 (45%)	29 (32%)

- * Stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riskimudeli põhjal
- [†] Nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil
- [‡] Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus
- [§] Parima objektiivse ravivastuse kinnitatud täieliku või osalise ravivastusega patsientide alusel
- [¶] Nominaalne p-väärtus põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil, mis on stratifitseeritud IMDC riskirühma ja geograafilise piirkonna alusel. ORR-i eelnevalt määratletud vaheanalüüsis (jälgimisaja mediaaniga 12,8 kuud) saavutati ORR-i statistiliselt oluline paremus pembrolizumabi pluss aksitiniibi puhul võrreldes sunitiniibiga, p-väärtus < 0,0001
- [#] Kaplani-Meieri hinnangu alusel
- NA = andmed puuduvad

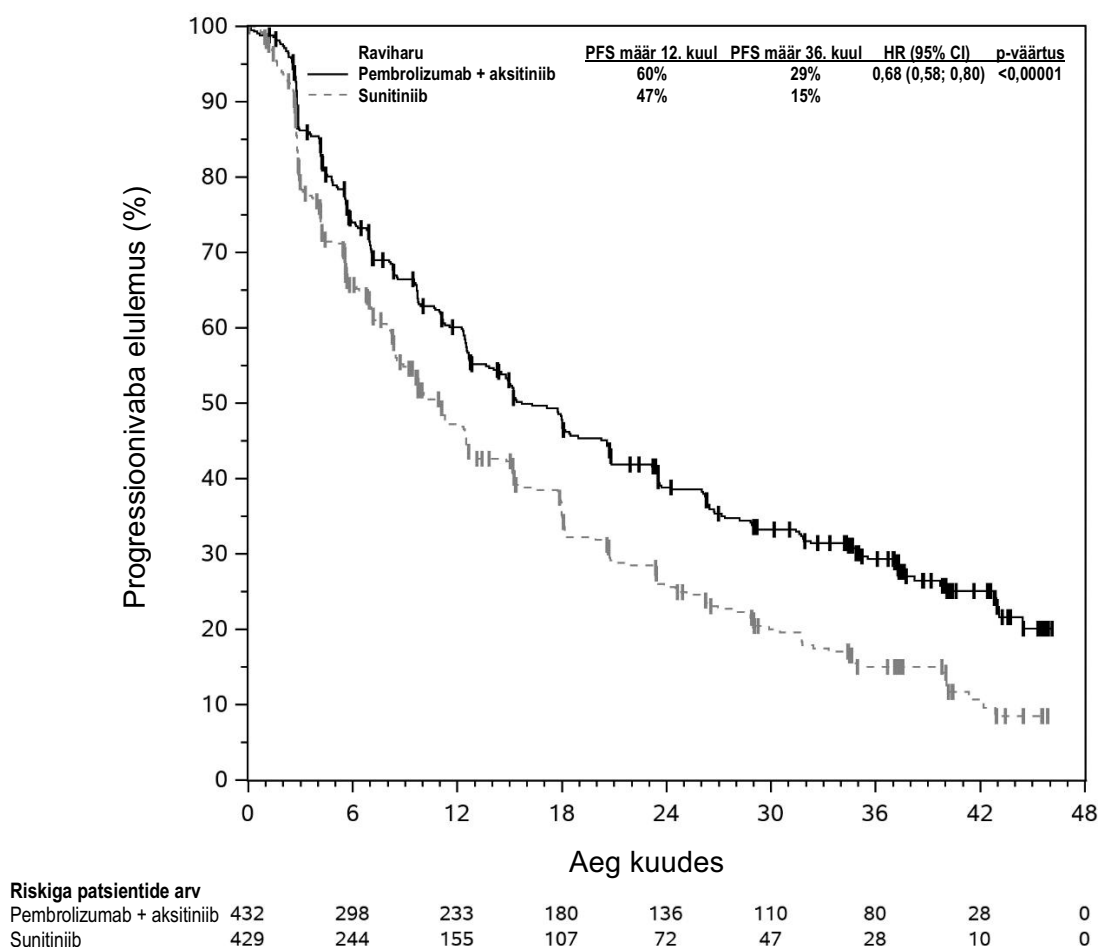
Joonis 32. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-426 (ravikavatsusega populatsioon)



Riskiga patsientide arv

	Aeg kuudes									
Pembrolizumab + akitiniib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitiniib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

Joonis 33. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-426 (ravikavatsusega populatsioon)



Uuringus KEYNOTE-426 viidi läbi alarühma analüüs patsientidel, kellel oli PD-L1 CPS ≥ 1 [kombinatsioon pembrolizumab/aksitiniib: n = 243 (56%) vs. sunitiniib: n = 254 (59%)] ja CPS < 1 [kombinatsioon pembrolizumab/aksitiniib: n = 167 (39%) vs. sunitiniib: n = 158 (37%)]. OS ja PFS kasu täheldati sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest.

Uuringus KEYNOTE-426 ei olnud vahendeid, et hinnata efektiivsust individuaalsetes alarühmades.

Tabelis 38 on kokku võetud efektiivsuse mõõdikud IMDC riskikategooriate järgi lõpliku OS-i analüüsi alusel jälgimisaja mediaaniga 37,7 kuud.

Tabel 38. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-426 IMDC riskikategooriate järgi

Tulemusnäitaja*	Pembrolizumab+aksitiniib n = 432	Sunitiniib n = 429	Pembrolizumab+aksitiniib vs. sunitiniib
OS	12 kuu OS määr, % (95% CI)		OS HR (95% CI)
Soodus	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Keskmine	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Halb	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
PFS	Mediaan (95% CI), kuud		PFS HR (95% CI)
Soodus	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Keskmine	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Halb	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Kinnitatud ORR	% (95% CI)		ORR erinevus, % (95% CI)
Soodus	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Keskmine	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Halb	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) soodsa, keskmise ja halva riski kategooriates pembrolizumab/aksitiniibi vs. sunitiniibi puhul olid vastavalt 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%)

KEYNOTE-581 (CLEAR): lenvatinibiiga kombinatsioonravi kontrolliga uuring eelnevalt ravimata RCC-ga patsientidel

Pembrolizumabi ja lenvatinibi kombinatsiooni efektiivsust hinnati esmavaliku ravina uuringus KEYNOTE-581 (CLEAR), mis oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud uuring 1069-l kaugelearenenud RCC-ga patsiendil, kellel esines heledarakuline komponent, kaasa arvatud teised histoloogilised omadused, nagu sarkomatoosus ja papillaarsus. Patsiendid kaasati sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest. Uuringust jäeti välja aktiivse autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajava haigusseisundiga patsiendid. Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt geograafilisele piirkonnale (Põhja-Ameerika või Lääne-Euroopa või „ülejäänud maailm“) ning Memorial Sloan Kettering Cancer Center’i (MSKCC) prognostilistele rühmadele (soodne või keskmine või halb).

Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1:1 ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni 24 kuud kombinatsioonis 20 mg lenvatinibiiga suukaudselt üks kord ööpäevas.
- 18 mg lenvatinibi suukaudselt üks kord ööpäevas kombinatsioonis 5 mg everoliimusega suukaudselt üks kord ööpäevas.
- 50 mg sunitiniibi suukaudselt üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, seejärel vahepaus ravis 2 nädalat.

Ravi jätkati kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mis oli kinnitatud BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Pembrolizumabi ja lenvatinibi manustamine oli lubatud pärast RECIST-i alusel määratletud haiguse progressiooni tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi jätkamine andis uuriva arsti hinnangul kliinilist kasu. Pembrolizumabi manustamist jätkati maksimaalselt 24 kuud, kuid ravi lenvatinibiiga oli lubatud jätkata ka pärast 24 kuud. Kasvajastaatust hinnati ravieelselt ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Uuringupopulatsiooni (355 patsienti pembrolizumabi ja lenvatinibi harus ning 357 sunitiniibi harus) ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 29 kuni 88 aastat); 41% vanuses 65 või rohkem aastat; 74% meessoost; 75% valgenahalised; 21% asiaadid; 1% mustanahalised ja 2% teistest rassidest; 17%-l oli ravieelne KPS 70...80% ja 83%-l 90...100; patsiendid jagunesid IMDC riski kategooriatesse järgnevalt: 33% soodne, 56% keskmine ja 10% halb; MSKCC

prognostiliste rühmade järgi 27% soodne, 64% keskmine ja 9% halb. Metastaatiline haigus esines 99%-l patsientidest ning lokaalselt kaugelearenenud haigus 1%-l patsientidest. Sagedamad metastaaside paikmed olid patsientidel kopsus (69%), lümfisõlmes (46%) ja luudes (26%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli PFS hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Põhilised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja ORR. Uuringus näidati statistiliselt olulist PFS (HR 0,39; 95% CI 0,32; 0,49; p-väärtus < 0,0001), OS (HR 0,66; 95% CI 0,49; 0,88; p-väärtus 0,0049) ja ORR (71%; [95% CI 66; 76] vs. 36%; [95% CI 31; 41]; p-väärtus < 0,0001) paranemist pembrolizumabi ja lenvatinibi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes sunitiniibi rühmaga eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal, elulemuse jälgimisaja mediaaniga 26,5 kuud ja pembrolizumabi pluss lenvatinibi ravi kestuse mediaaniga 17,0 kuud. Esmast OS analüüsi ei kohandatud järgnevate ravide järgi.

Tabelis 39 ning joonistel 34 ja 35 on kokku võetud uuringu KEYNOTE-581 (CLEAR) efektiivsustulemused protokolliga määratletud lõppanalüüsi ajal jälgimisaja mediaaniga 49,4 kuud. PFS tulemused olid ühtlased kõigis eelnevalt määratletud alarühmades, MSKCC prognostilistes rühmades ja PD-L1 kasvaja ekspressiooni staatuse rühmades. Efektiivsustulemused MSKCC prognostiliste rühmade järgi on kokku võetud tabelis 40.

Tabel 39. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-581 (CLEAR)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel ja lenvatiniib n = 355	Sunitiniib n = 357
PFS*		
Juhuga patsientide arv (%)	207 (58%)	214 (60%)
Mediaan kuudes (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	149 (42%)	159 (45%)
Mediaan kuudes (95% CI)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-väärtus [‡]	0,0424	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [§] % (95% CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Täielik ravivastus	18%	5%
Osaline ravivastus	53%	32%
p-väärtus [¶]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus [#]		
Mediaan kuudes (vahemik)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* PFS esmane analüüs sisaldas uue vähivastase ravi suhtes tsenseerimist. PFS tulemused uue vähivastase ravi suhtes tsenseerimisel ja ilma selleta olid ühtlased

† Stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riskimudeli põhjal

‡ Nominaalne p-väärtus, kahepoolse stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

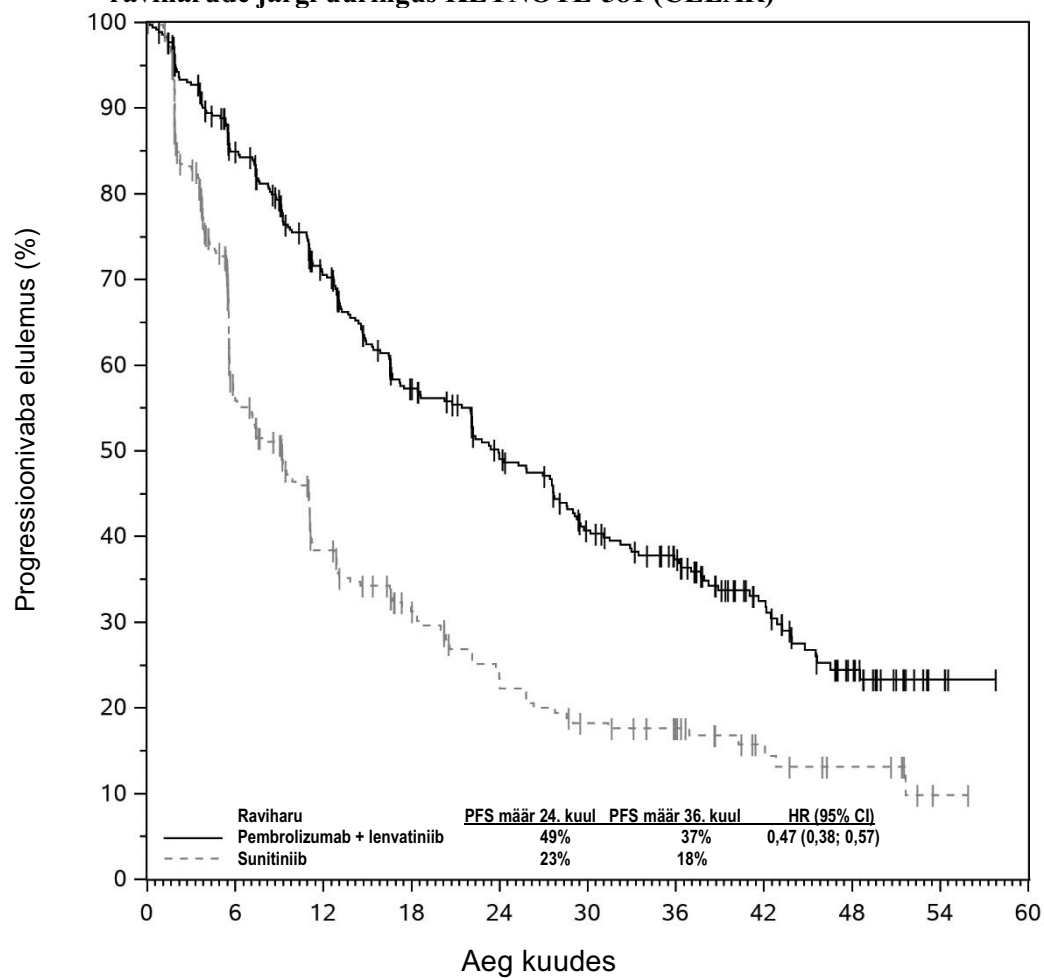
§ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus, mis oli kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

¶ Nominaalne kahepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli (CMH) testil. ORR varem määratletud lõppanalüüsil (jälgimisaja mediaaniga 17,3 kuud) saavutati ORR statistiliselt oluline paremus pembrolizumab pluss lenvatinibi kasutamisel võrreldes sunitiniibiga (šansside suhe: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], p-väärtus < 0,0001)

Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul
NR = ei saanud

Lõplikku OS analüüsi ei kohandatud järgnevate ravide järgi; 195/357 (54,6%) patsienti sunitiniibi rühmas ja 56/355 (15,8%) patsienti pembrolizumabi pluss lenvatinibi rühmas said järgnevalt PD-1/PDL-1 vastast ravi.

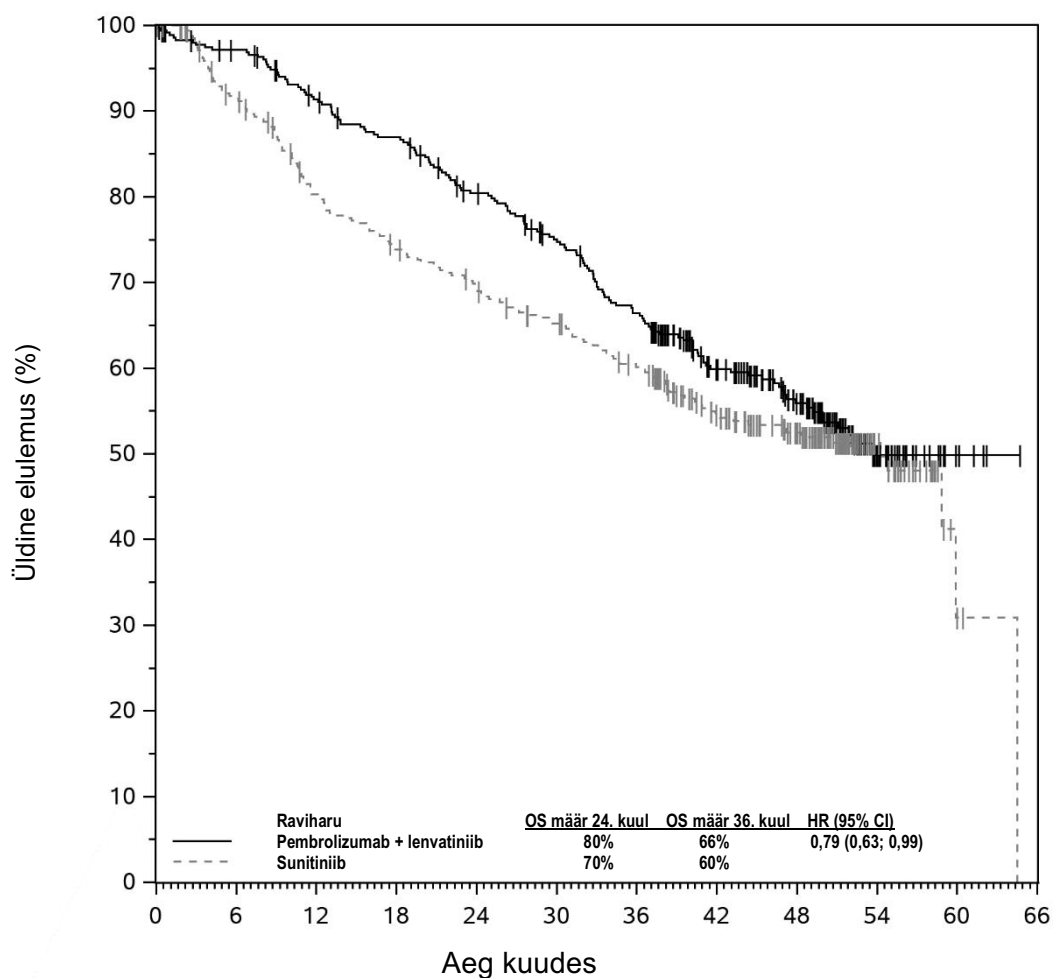
Joonis 34. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-581 (CLEAR)



Riskiga patsientide arv

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

**Joonis 35. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver
raviharude järgi uuringus KEYNOTE-581 (CLEAR)**



Riskiga patsientide arv

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

Uuring KEYNOTE-581 (CLEAR) ei võimaldanud hinnata efektiivsust üksikutes alarühmades.

Alarühmade analüüsid viidi läbi MSKCC prognostiliste rühmade järgi.

Tabelis 40 on kokku võetud efektiivsusnäitajad vastavalt MSKCC prognostilistele rühmadele lõpliku OS analüüsi põhjal jälgimisperioodi mediaaniga 49,4 kuud.

Tabel 40. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-581 (CLEAR) MSKCC prognostilise rühma järgi

	Pembrolizumab + lenvatiniiib (n = 355)		Sunitiniib (n = 357)		Pembrolizumab + lenvatiniiib vs. sunitiniib
	Patsientide arv	Juhtude arv	Patsientide arv	Juhtude arv	
Progressioonivaba elulemus (PFS) BICR käigus*					PFS HR (95% CI)
Soodne	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Keskmine	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Halb	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Üldine elulemus (OS)*					OS HR (95% CI)
Soodne	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Keskmine	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Halb	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

*Jälgimisperioodi mediaan: 49,4 kuud (andmed seisuga 31. juuli 2022)

KEYNOTE-B61: Avatud üheharuline II faasi uuring

Saadud on täiendavad andmed avatud ühe haruga II faasi uuringust KEYNOTE-B61, kus pembrolizumabi (400 mg iga 6 nädala järel) kasutati kombinatsioonis lenvatiniiibiga (20 mg üks kord ööpäevas) esimese rea ravina kaugelearenenud või metastaatilise RCC-ga patsientidel, kelle kasvaja histoloogia oli mitte-heledarakuline (n = 158). Histoloogia järgi jagunesid kasvajakasvajad järgmiselt: 59% papillaarne, 18% kromofobne, 4% translokatsiooniline, 1% medullaarne, 13% klassifitseerimata ja 6% muu. ORR oli 50,6% (95% CI: 42,6; 58,7) ja ravivastuse kestuse mediaan oli 19,5 kuud (95% CI: 15,3; NR).

KEYNOTE-564: resetseeritud RCC-ga patsientide adjuvantravi platseebokontrolliga uuring

Pembrolizumabi efektiivsust RCC adjuvantravis hinnati uuringus KEYNOTE-564. See oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 994 patsiendil, kellel oli suurenenud (määratletud kui mõõdukalt suur või suur) retsidiivi risk või M1 ilma haigustunnusteta (*no evidence of disease*, NED). Mõõdukalt suure riski kategooria hõlmas: pT2 4. raskusastmega või sarkomatoosidus; pT3, iga raskusaste, ilma lümfisõlmede haaratuseta (N0) või kaugmetastaasideta (M0). Suure riski kategooria hõlmas: pT4, iga raskusaste N0 ja M0; iga pT, iga raskusaste koos lümfisõlmede haaratusega ja M0. M1 NED kategooria hõlmas metastaatilise haigusega patsiente, kellele oli tehtud primaarsete ja metastaatiliste kollete täielik resektioon. Patsiendid pidid olema läbinud osalise nefroprotektiivse või radikaalse täieliku nefrektoomia (ja soliid-, isoleeritud, pehmekoe metastaatiliste kollete täieliku resektiooni M1 NED patsientidel) negatiivsete kirurgiliste piiridega ≥ 4 nädalat enne sõelumise aega. Uuringust jäeti välja aktiivse autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajava haigusega patsiendid. Selgerakulise komponendiga RCC patsiendid randomiseeriti (1:1) saama 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel (n = 496) või platseebot (n = 498) kuni 1 aasta jooksul kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Randomiseerimine stratifitseeriti metastaatilise staatuse järgi (M0, M1 NED) ning M0 rühm stratifitseeriti edasi ECOG sooritusvõime skoori (0, 1) ja geograafilise piirkonna (USA, mitte-USA) järgi. Alates randomiseerimisest tehti patsientidele radioloogilisi uuringuid esimese 2 aasta jooksul iga 12 nädala järel ning seejärel 3. kuni 5. aastal iga 16 nädala järel ja edaspidi iga 24 nädala järel aasta jooksul.

994 patsiendi uuringueelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 60 aastat (vahemik: 25...84), 33% 65-aastased või vanemad; 71% mehed; ning 85% ECOG sooritusvõime skooriga 0 ja 15% ECOG sooritusvõime skooriga 1. Üheksakümne neljal protsendil oli N0; 83%-l puudus sarkomatoosidus; 86%-l oli pT2 4. raskusastmega või sarkomatoosidus või pT3; 8%-l oli pT4 või lümfisõlmede haaratus; ning 6%-l oli M1 NED. Uuringueelsed omadused ja demograafilised tunnused olid pembrolizumabi ja platseebo harudes üldiselt võrreldavad.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud haigusevaba elulemus (*disease-free survival*, DFS). Põhiline teisese tulemusnäitaja mõõdik oli OS. Uuringus näidati statistiliselt olulist DFS ja OS paranemist pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseeboga. Eelnevalt määratletud vaheanalüüsis jälgimisaja mediaaniga 23,9 kuud oli DFS HR 0,68 (95% CI 0,53; 0,87; p-väärtus = 0,0010). Efektiivsuse andmed jälgimisperioodi mediaaniga 55,8 kuud on kokku võetud tabelis 41 ning joonistel 36 ja 37.

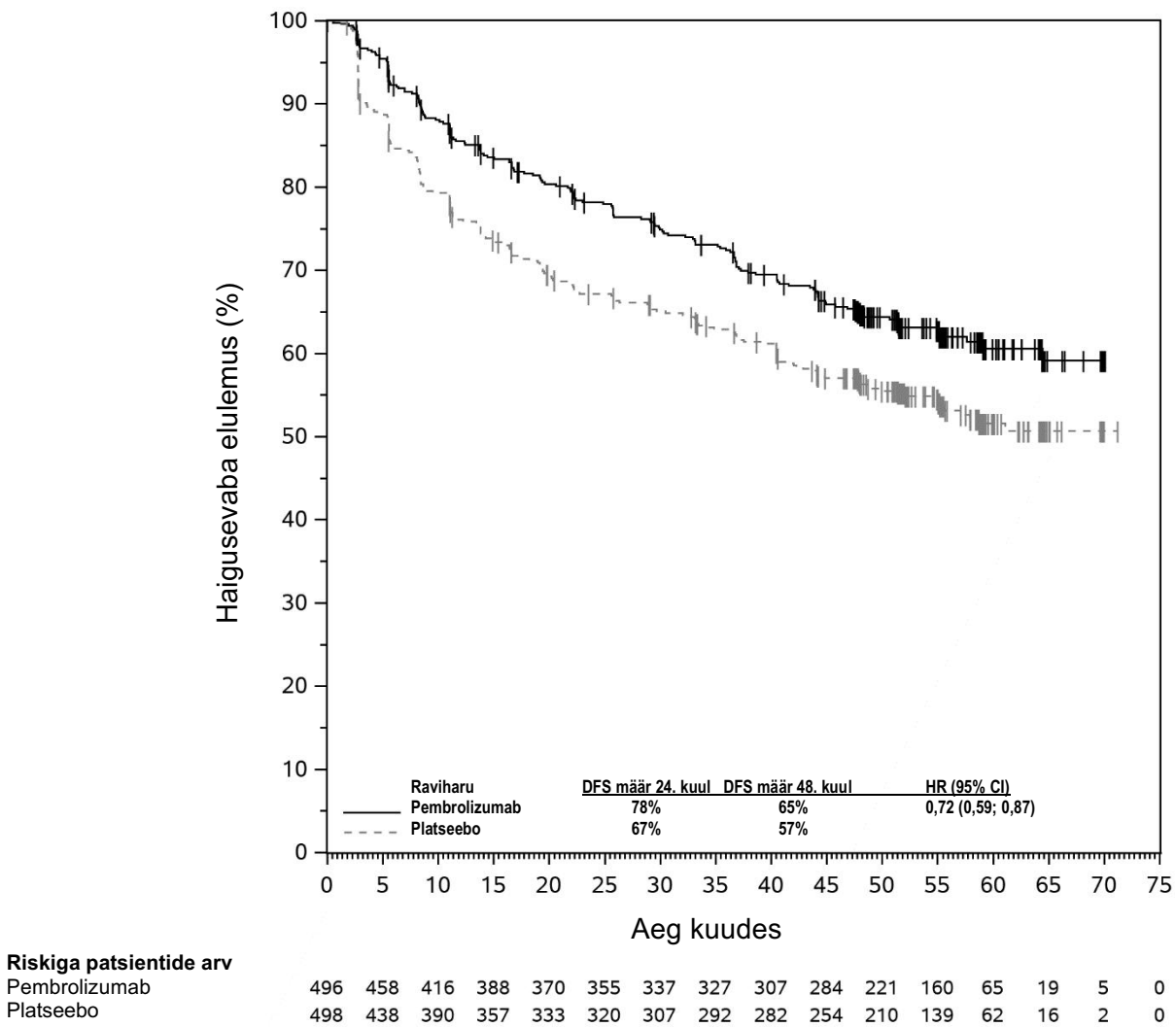
Tabel 41. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-564

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 496	Platseebo n = 498
DFS		
Juhuga patsientide arv (%)	174 (35%)	224 (45%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (54,9; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	55 (11%)	86 (17%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-väärtus [†]	0,0024	

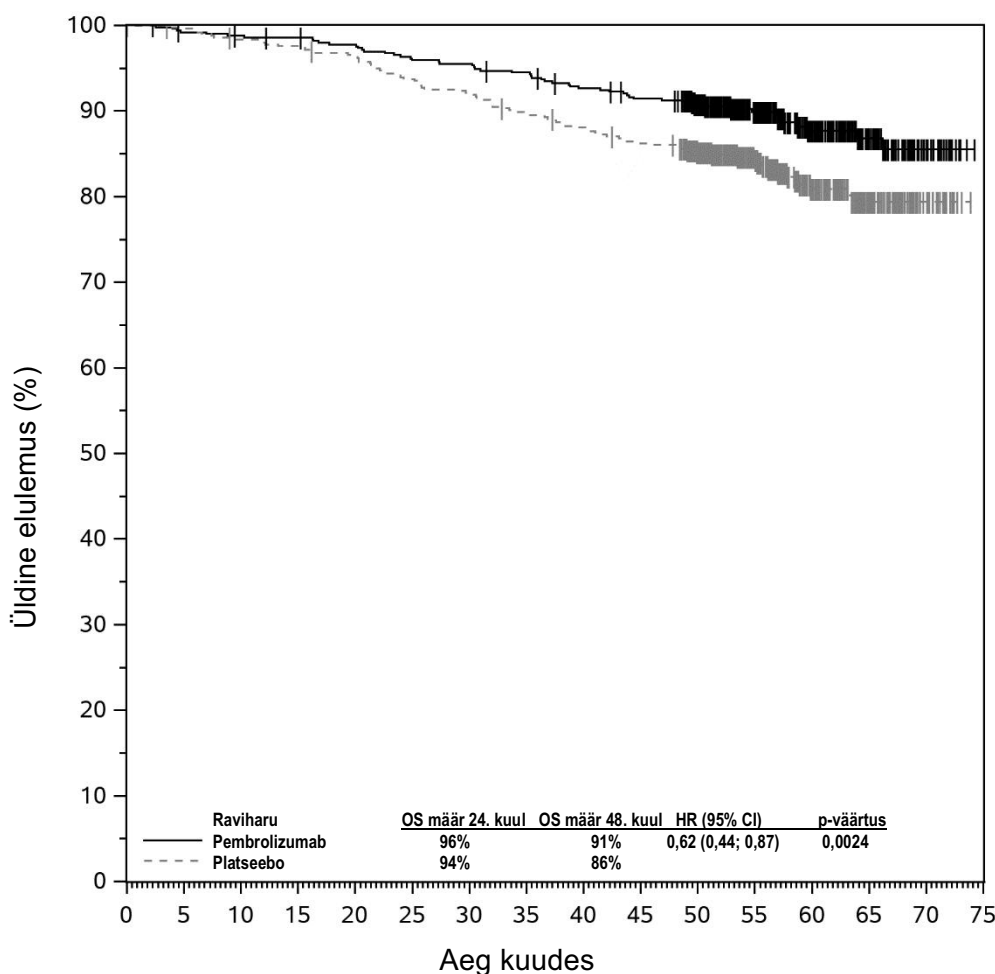
* Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalsel riskimudelil

† Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil
NR = ei saanud

Joonis 36. Haigusevaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-564 (ravikavatsuslik populatsioon)



Joonis 37. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-564 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

MSI-H või dMMR vähid

Kolorektaalvähk

KEYNOTE-177: kontrolliga uuring MSI-H või dMMR CRC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud metastaatilise haiguse ravi

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuringus KEYNOTE-177 patsientidel, kellel oli eelnevalt ravimata metastaatiline MSI-H või dMMR CRC. MSI või MMR (paardumisvigade reparatsioon, *mismatch repair*) kasvaja staatus määrati lokaalselt, kasutades vastavalt kas polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) või IHC-d.

Autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajava meditsiiniline seisundiga patsiendid loeti uuringusse sobimatuks.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel või uurija otsuse alusel ühte järgmistest kemoteraapia raviskeemidest, mida manustati intravenoosselt iga 2 nädala järel:

- mFOLFOX6 (oksaliplatiin, leukovoriin ja FU) või mFOLFOX6 kombinatsioonis kas bevatsizumabi või tsetuksimabiga: oksaliplatiin 85 mg/m², leukovoriin 400 mg/m² (või levoleukovoriin 200 mg/m²) ja FU 400 mg/m² boolus 1. päeval, edasi FU 2400 mg/m² 46...48 tunni jooksul. Bevatsizumab 5 mg/kg kehakaalu kohta 1. päeval või tsetuksimab 400 mg/m² esimese infusiooni ajal ja edaspidi 250 mg/m² igal nädalal.

- FOLFIRI (irinotekaan, leukovoriin ja FU) või FOLFIRI kombinatsioonis kas bevatsizumabi või tsetuksimabiga: irinotekaan 180 mg/m², leukovoriin 400 mg/m² (või levoleukovoriin 200 mg/m²) ja FU 400 mg/m² boolus 1. päeval, edasi FU 2400 mg/m² 46...48 tunni jooksul. Bevatsizumab 5 mg/kg kehakaalu kohta 1. päeval või tsetuksimab 400 mg/m² esimese infusiooni ajal ja edaspidi 250 mg/m² igal nädalal.

Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini uurija hinnangul või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Pembrolizumabiga ravitud patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, võisid saada ravi kuni 24 kuud. Kasvaja staatust hinnati iga 9 nädala järel. Kemoterapia rühma randomiseeritud patsientidele pakuti pembrolizumabi haiguse progressiooni ajal.

Kokku kaasati uuringusse 307 patsienti, kes randomiseeriti saama pembrolizumabi (n = 153) või kemoterapiat (n = 154). Nende patsientide omadused uuringu alustamisel olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (vahemik: 24 kuni 93), 47% vanuses 65 aastat või vanemad; 50% mehed; 75% europiidest rassist ja 16% asiaadid; ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1 vastavalt 52% ja 48% patsientidest. Mutatsiooni staatus: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. 143-st kemoterapiat saanud patsiendist said 56% mFOLFOX6 ravi koos bevatsizumabi või tsetuksimabiga või ilma ning 44% said FOLFIRI ravi koos bevatsizumabi või tsetuksimabiga või ilma.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna BICR käigus RECIST v1.1 alusel ja üldine elulemus (OS). Teised tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus. Uuringus näidati statistiliselt olulist PFS paranemist (HR 0,60; 95% CI 0,45; 0,80; p-väärtus 0,0002) pembrolizumabi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes kemoterapiaga PFS eelnevalt määratletud lõplikus analüüsis. Pembrolizumabi ja kemoterapia vahel puudusid statistiliselt olulised erinevused lõplikus OS analüüsis, milles 60% kemoterapia harusse randomiseeritud patsientidest oli viidud üle edasisele ravile PD-1/PD-L1 vastaste ravidega, sh pembrolizumabiga. Tabelis 42 on kokku võetud peamised efektiivsuse tulemusnäitajad ning joonistel 38 ja 39 on näidatud ajakohastatud PFS ja lõplikul analüüsil põhineva OS Kaplani-Meieri kõverad jälgimisperioodi mediaaniga 38,1 kuud (vahemik: 0,2...58,7 kuud).

Tabel 42. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-177

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel n = 153	Kemoterapia n = 154
PFS*		
Juhuga patsientide arv (%)	86 (56%)	117 (76%)
Mediaan kuudes (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-väärtus [‡]	0,0001	
OS§		
Juhuga patsientide arv (%)	62 (41%)	78 (51%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-väärtus [§]	0,0359	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR % (95% CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Täielik ravivastus	13%	4%
Osaline ravivastus	32%	29%
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% kestusega ≥ 24 kuud [¶]	84%	34%

* Koos täiendava 12-kuulise järeljälgimisega pärast PFS eelnevalt määratletud lõplikku analüüsi

[†] Coxi regressioonimudeli põhjal

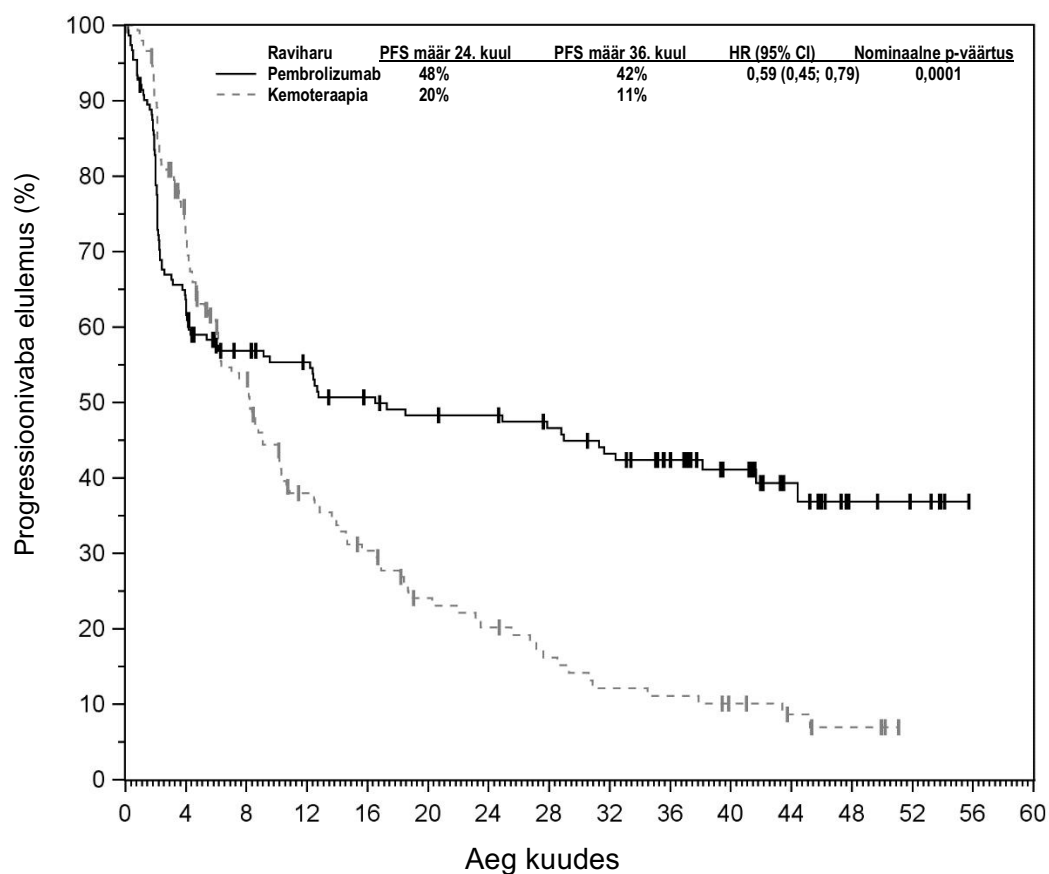
[‡] Nominaalne p-väärtus

[§] Ei ole statistiliselt oluline pärast mitmesuse suhtes kohandamist

[¶] Kaplani-Meieri hinnangu alusel

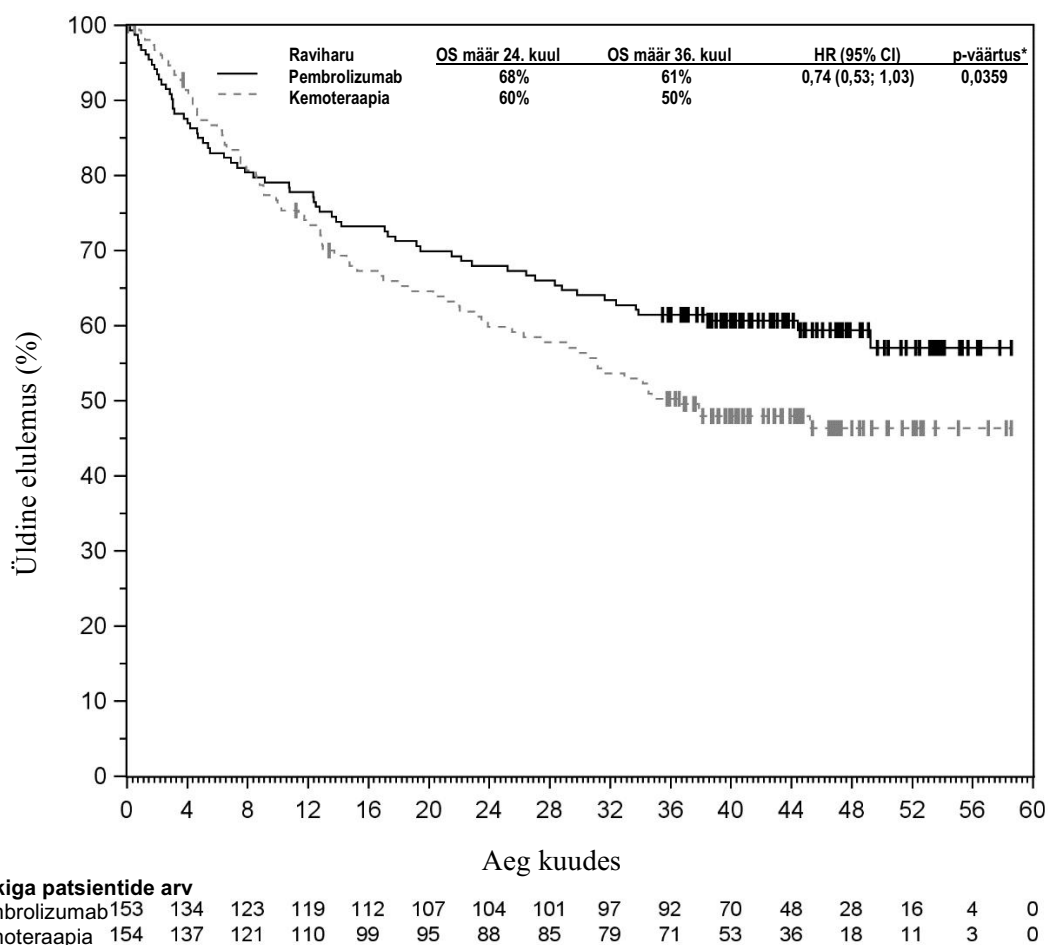
NR = ei saanud

Joonis 38. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-177 (ravikavatsusega populatsioon)



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

Joonis 39. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-177 (ravikavatsusega populatsioon)



* Ei ole statistiliselt oluline pärast mitmesuse suhtes kohandamist

KEYNOTE-164: avatud uuring mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR kolorektaalvähiga patsientidel, kes on saanud eelnevat ravi

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-164, mis on mitmekeskuseline randomiseerimata avatud paljukohortne II faasi uuring mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR kolorektaalvähiga patsientidel, kelle haigus on edasi arenenud pärast eelnenud fluoropürimidiinipõhist ravi kombinatsioonis irinotekaani ja/või oksaliplatiiniga.

Patsientidele manustati 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnesis esmased haiguse progresseerumise tõendid, oli lubatud ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitumiseni. Ilma haiguse progressioonita patsiente raviti kuni 24 kuud (kuni 35 tsükli). Kasvajastaatust hinnati iga 9 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-164 osalenud 124 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 56 aastat (35% vanuses 65 või enam aastat); 56% mehed; 68% europiidest rassist, 27% asiaadid; 41% ja 59% ECOG sooritusvõime staatusega vastavalt 0 ja 1. Kaheteistkümnelt protsendil patsientidest olid BRAF mutatsioonid ja 36%-l olid RAS mutatsioonid; BRAF ja RAS mutatsioonide staatust ei olnud määratud vastavalt 39%-l ja 34%-l patsientidest. Üheksakümne seitsmel protsendil patsientidest oli M1 haigus ja 3%-l M0 haigus (paikselt kaugelearenenud, mitteresetseeritav). Seitsekümmend kuus protsenti patsientidest olid saanud 2 või enam eelnevat raviliini.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, PFS ja OS. Jälgimisaja mediaan oli 37,3 kuud (vahemik: 0,1...65,2). Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 43.

Tabel 43. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-164

Tulemusnäitaja	n = 124
Objektiivne ravivastuse määr*	
ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)
Täielik ravivastus	10%
Osaline ravivastus	24%
Ravivastuse kestus*	
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (4,4; 58,5+)
% kestusega ≥ 36 kuud [#]	92%

* Põhineb parima objektiivse ravivastusega patsientidel, st kinnitatud täielik või osaline ravivastus

[#] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

+ Tähistab, et haiguse viimase hindamise ajal haiguse progressiooni ei esinenud

NR = ei saabunud

Objektiivseid ravivastuseid täheldati sõltumata BRAF või RAS mutatsiooni staatusest.

Mitte-kolorektaalvähid

KEYNOTE-158: avatud uuring mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR

endomeetriumi, mao, peensoole või sapiteede vähiga patsientidel, kes on saanud eelnevat ravi
Pembrolizumabi efektiivsust uuriti 377-l mitteresetseeritava või metastaatilise MSI-H või dMMR mitte-CRC soliidtuumoriga patsiendil, kes kaasati mitmekeskuselisse randomiseerimata avatud II faasi uuringusse (KEYNOTE-158), sh endomeetriumi, mao, peensoole või sapiteede vähiga patsiendid. MSI või MMR kasvaja staatus määrati prospektiivselt, kasutades vastavalt PCR-i või IHC-d.

Patsientidele manustati 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini. Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnisid esmased haiguse progresseerumise tõendid, oli lubatud ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise kinnitumiseni. Ilma haiguse progressioonita patsiente raviti kuni 24 kuud (kuni 35 tsükli). Kasvajastaatus hinnati esimesel aastal iga 9 nädala järel ja edaspidi iga 12 nädala järel.

83 endomeetriumi vähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 42...86), 46% vanuses 65 või enam aastat; 84% europiidest rassist, 6% asiaadid ja 4% mustanahalised; ECOG sooritusvõime skooriga 0 (46%) ja 1 (54%). Üheksakümne kaheksal protsendil patsientidest oli M1 haigus ja 2%-l M0 haigus. Nelikümmend seitse protsenti patsientidest olid saanud 2 või enam eelnevat raviliini.

67 maovähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 68 aastat (vahemik: 41...89); 61% vanuses 65 või enam aastat; 64% mehed, 61% europiidest rassist, 25% asiaadid ning ECOG sooritusvõime skooriga 0 (43%) ja 1 (57%). Kõigil patsientidel oli M1 haigus. Nelikümmend viis protsenti patsientidest oli saanud 2 või enam eelnevat raviliini.

33 peensoole vähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 60 aastat (vahemik: 21...78); 39% vanuses 65 või enam aastat; 58% mehed, 85% europiidest rassist, 9% asiaadid ning ECOG sooritusvõime skooriga 0 (52%) ja 1 (48%). Üheksakümne seitsmel protsendil patsientidest oli M1 haigus ja 3%-l M0 haigus. Kolmkümmend kolm protsenti patsientidest oli saanud 2 või enam eelnevat raviliini. Kõigil patsientidel oli adenokartsinoomi leid kasvaja histoloogilisel uuringul.

22 sapiteede vähiga patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 61 aastat (vahemik: 40...77); 41% vanuses 65 või enam aastat; 73% mehed, 91% europiidest rassist, 9%

asiaadid; ECOG sooritusvõime skooriga 0 (45%) ja 1 (55%); ning 82% M1 haigus ja 18% M0 haigus. Nelikümmend üks protsenti patsientidest oli saanud 2 või enam eelnevat ravi.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, PFS ja OS. Jälgimisaja mediaan oli 53,5 kuud (vahemik: 1,5...99,4) endomeetriumi, 12,9 kuud (vahemik: 1,0...102,6) mao, 39,4 kuud (vahemik: 4,2...103,0) peensoole ja 19,4 kuud (vahemik: 1,1...97,1) sapiteede vähi korral. Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 44.

Tabel 44. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-158

Tulemusnäitaja	Endomeetriumi n = 83	Mao [¶] n = 65	Peensoole [¶] n = 32	Sapiteede n = 22
Objektiivne ravivastuse määr*				
ORR % (95% CI)	52% (40,6; 62,9)	40% (28,0; 52,9)	63% (43,7; 78,9)	45% (24,4; 67,8)
Täielik ravivastus	18%	18%	19%	14%
Osaline ravivastus	34%	22%	44%	32%
Ravivastuse kestus*				
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,9; 91,9+)	NR (1,9; 96,1+)	NR (3,7+; 91,4+)	NR (6,2; 92,1+)
% kestusega ≥ 12 kuud [#]	86%	88%	87%	90%
% kestusega ≥ 60 kuud [#]	64%	72%	72%	50%

* Põhineb parima objektiivse ravivastusega patsientidel, st kinnitatud täielik või osaline ravivastus

Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

+ Tähistab, et haiguse viimase hindamise ajal haiguse progressiooni ei esinenud

NR = ei saanud

¶ Efektiivsuse analüüsi populatsioon koosneb populatsiooni „Kõik ravitud patsiendid“ (*All Participants as Treated*, APaT) kuulunutest, kes kaasati vähemalt 26 nädalat enne lõppkuupäeva.

Söögitoru kartsinoom

KEYNOTE-590: Kombinatsioonravi kontrolliga uuring varem ravimata söögitoru kartsinoomiga patsientidel

Pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-590, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha (*gastro-oesophageal junction*, GEJ) kartsinoomiga (Siewerti I tüüp) patsientidel. Uuringusse mittesobivateks loeti aktiivse autoimmuunhaigusega, immunosupressiooni vajava haigusseisundiga või teadaolevalt HER-2-positiivse GEJ adenokartsinoomiga patsiendid. Randomiseerimine stratifitseeriti kasvaja histoloogia (lamerakuline vs. adenokartsinoom), geograafilise piirkonna (Aasia vs. mitte-Aasia) ja ECOG sooritusvõime staatuse (0 vs. 1) järgi.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- Pembrolizumab 200 mg iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga annuses 80 mg/m² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kokku kuni kuus tsükli ja 5-FU-ga annuses 800 mg/m² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. kuni 5. päeval või vastavalt 5-FU manustamise kohalikule standardile.
- Platseebo iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga annuses 80 mg/m² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. päeval kokku kuni kuus tsükli ja 5-FU-ga annuses 800 mg/m² i.v. iga kolmenädalase tsükli 1. kuni 5. päeval või vastavalt 5-FU manustamise kohalikule standardile.

Ravi pembrolizumabiga või kemoterapiat jätkati kuni mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi harusse randomiseeritud patsientidel, kelle haigus oli kliiniliselt stabiilne, lubati pärast esimest RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressiooni ravi jätkata, kuni haiguse progressiooni esmakordse kinnituseeni radiograafiliselt vähemalt 4 nädalat hiljem tehtud korduvuuringul. Kasvaja staatust hinnati iga 9 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-590 osalenud 749 patsiendist 383-l (51%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (uuringuvahend *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit*). Nende 383 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (vahemik: 28 kuni 89), 41% 65-aastased või vanemad; 82% meessoost; 34% valgenahalised ja 56% aasia päritolu; 43% ja 57% ECOG sooritusvõime staatusega vastavalt 0 ja 1. Üheksakümne kolmel protsendil oli M1 haigus. Seitsmekümne viiel protsendil oli kasvaja histoloogilise uuringu järgi lamerakuline kartsinoom ja 25%-l oli adenokartsinoom.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud OS ja PFS lamerakulise histoloogiaga, CPS-iga ≥ 10 ja kõigil patsientidel. Uuringus näidati statistiliselt olulist OS-i ja PFS-i paranemist kõigis eelnevalt määratletud uuringupopulatsioonides. Võrreldes kemoterapiaga oli kõigi pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni harusse määratud patsientide OS-i riskitiheduste suhe (HR) 0,73 (95% CI 0,62...0,86) ja PFS-i HR oli 0,65 (95% CI 0,55...0,76). Sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija poolt RECIST 1.1 alusel hinnatud ORR ja ravivastuse kestus. Tabelis 45 on kokku võetud efektiivsuse tulemusnäitajad eelnevalt määratletud analüüsist patsientidel, kelle kasvajakasvajad ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 10 uuringus KEYNOTE-590, mis viidi läbi jälgimisaja mediaaniga 13,5 kuud (vahemik: 0,5 kuni 32,7 kuud). OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on näidatud joonistel 40 ja 41.

Tabel 45. Pembrolizumabi pluss kemoterapia efektiivsuse tulemused uuringus KEYNOTE-590 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 10)

Tulemusnäitaja	pembrolizumab tsisplatiini kemoterapia 5-FU n=186	Standardravi* n=197
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediaan kuudes [†] (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-väärtus [§]	< 0,0001	
PFS [¶]		
Juhuga patsientide arv (%)	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediaan kuudes [†] (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-väärtus [§]	< 0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr [¶]		
ORR [§] % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Täielik ravivastus	5,9%	2,5%
Osaline ravivastus	45,2%	24,4%
p-väärtus [#]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus ^{¶,b}		
Mediaan kuudes (vahemik)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% kestusega ≥ 6 kuud [†]	80,2%	47,7%
% kestusega ≥ 12 kuud [†]	43,7%	23,2%
% kestusega ≥ 18 kuud [†]	33,4%	10,4%

* Tsisplatiin ja 5-FU

† Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal

‡ Stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riskimudeli alusel

§ Ühepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis on stratifitseeritud geograafilise piirkonna (Aasia versus muu maailm) ja kasvaja histoloogia (adenokartsinoom versus lamerakuline kartsinoom) ning ECOG sooritusvõime staatuse (0 versus 1) järgi

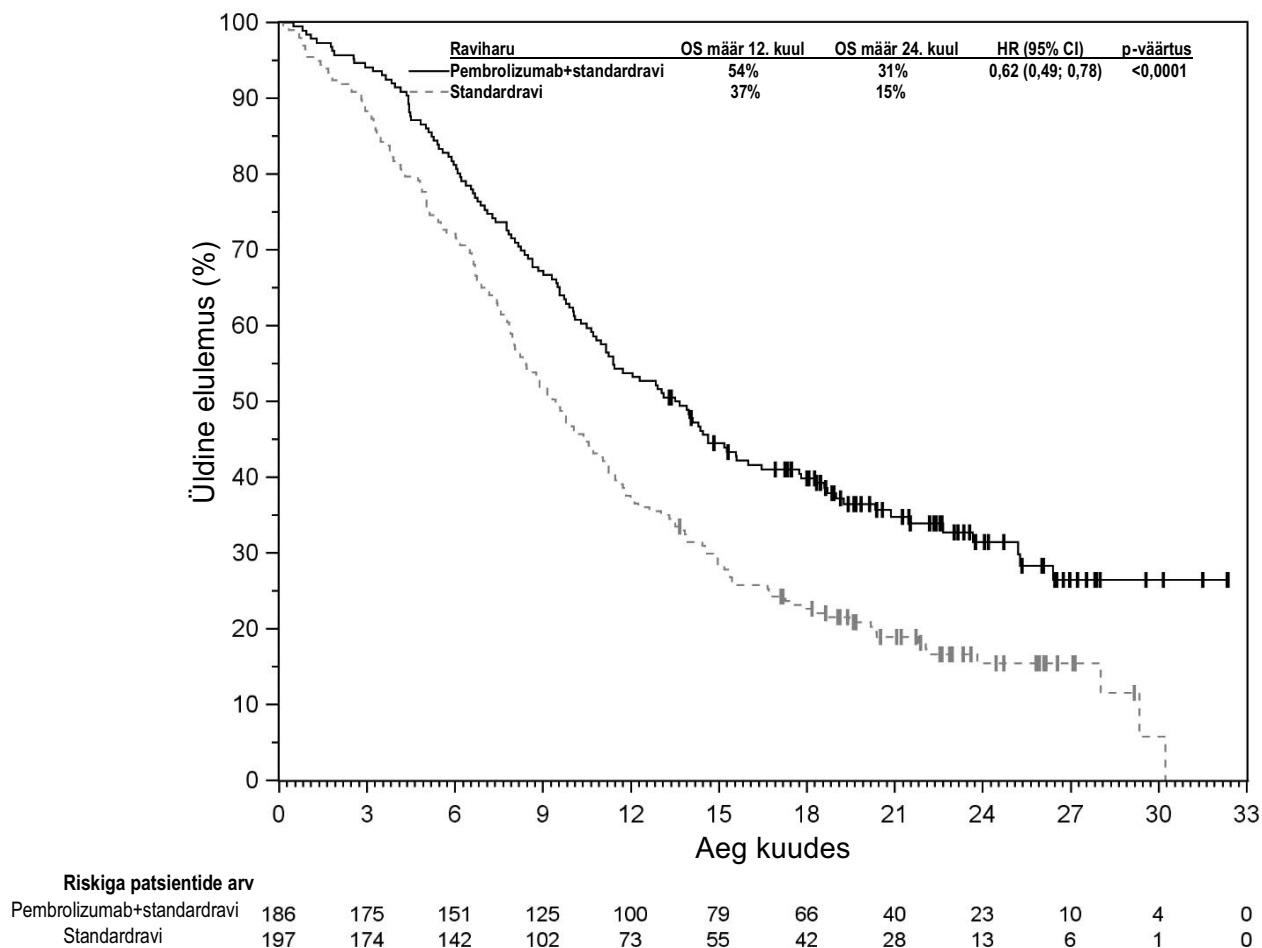
¶ Uurija hinnang RECIST 1.1 alusel

Testimise ühepoolne p-väärtus. H0: erinevuse % = 0 versus H1: erinevuse % > 0

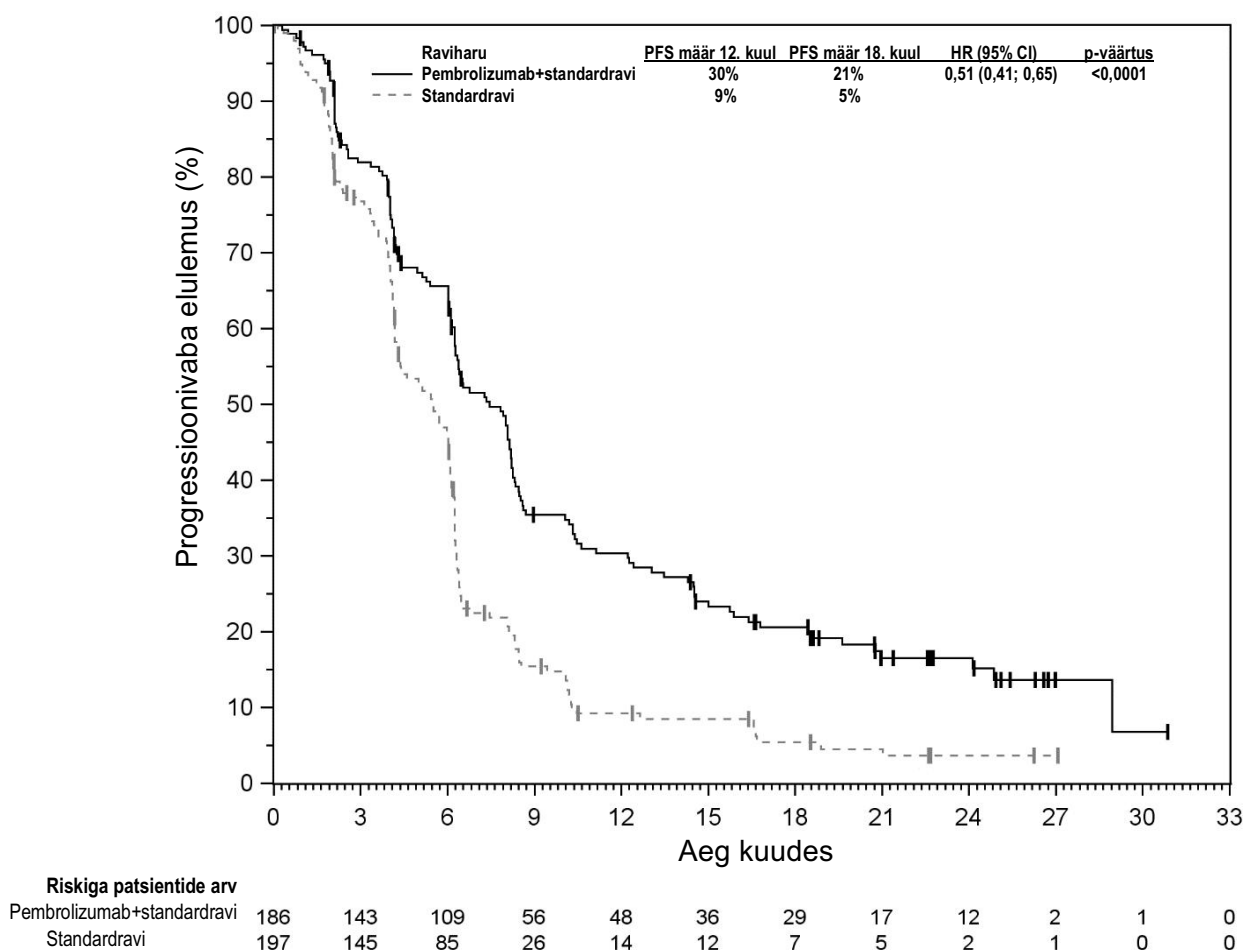
b Parim objektiivne ravivastus on kas kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

Uuringusse KEYNOTE-590 kaasati kokku 32 patsienti vanuses ≥ 75 aastat PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (18 pembrolizumabi kombinatsiooni ja 14 kontrollharus). Pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi efektiivsuse kohta selles patsiendipopulatsioonis on liiga vähe andmeid.

Joonis 40. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-590 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 10)



Joonis 41. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-590 PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 10)



Kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk

KEYNOTE-522: neoadjuvant- ja adjuvantravi kontrolliga uuring lokaalselt kaugelearenenud, põletikulise või varajases staadiumis kolmiknegatiivse rinnanäärmevähiga patsientidel, kellel on suur risk haiguse retsidiivi tekkeks

Pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni neoadjuvantravi ja sellele järgneva operatsioonijärgse pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus KEYNOTE-522. Patsiendid said adjuvantset kiiritusravi enne pembrolizumabi adjuvantravi või platseebot või nendega samaaegselt, kui see oli näidustatud. Selles uuringus olid põhilised sobivuskriteeriumid lokaalselt kaugelearenenud, põletikuline või varajases staadiumis TNBC koos suure retsidiivi riskiga (kasvaja läbimõõt > 1 cm kuni ≤ 2 cm lümfisõlmede haaratuse korral või kasvaja läbimõõt > 2 cm sõltumata lümfisõlmede haaratusest), sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli eelneva 2 aasta jooksul süsteemset ravi vajanud aktiivne autoimmuunhaigus või immunosupressiooni vajav haigus. Randomiseerimine stratifitseeriti lümfisõlmede staatuse (positiivne või negatiivne), kasvaja suuruse (T1/T2 vs. T3/T4) ning karboplatiini valiku (annustamine iga 3 nädala järel vs. üks kord nädalas) järgi. Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama kas pembrolizumabi või platseebot intravenoosse infusioonina:

- Neli tsükli neoadjuvantravi pembrolizumabi annusega 200 mg iga 3 nädala järel või platseebot raviskeemi 1...4. tsükli 1. päeval kombinatsioonis:
 - karboplatiiniga
 - AUC 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel raviskeemi 1...4. tsükli 1. päeval **või** AUC 1,5 mg/ml/min üks kord nädalas raviskeemi 1...4. tsükli 1., 8. ja 15. päeval **ja**
 - paklitakseliga 80 mg/m² üks kord nädalas raviskeemi 1...4. tsükli 1., 8. ja 15. päeval
- Seejärel neli täiendavat tsükli neoadjuvantravi pembrolizumabi annusega 200 mg iga 3 nädala järel või platseebot raviskeemi 5...8. tsükli 1. päeval kombinatsioonis:
 - doksorubitsiiniga 60 mg/m² **või** epirubitsiiniga 90 mg/m² iga 3 nädala järel raviskeemi 5...8. tsükli 1. päeval **ja**
 - tsüklofosfamiidiga 600 mg/m² iga 3 nädala järel raviskeemi 5...8. tsükli 1. päeval
- Pärast kirurgilist operatsiooni manustati 9 tsükli adjuvantravi pembrolizumabi annusega 200 mg iga 3 nädala järel või platseebot.

Ravi pembrolizumabi või platseeboga jätkati kuni raviskeemi lõpuni (17 tsükli), lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini, adjuvantfaasis tekkinud haiguse retsidiivini või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Kokku randomiseeriti 1174 patsienti. Uuringupopulatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 49 aastat (vahemik: 22 kuni 80); 11% 65-aastased või vanemad; 99,9% naised; 64% euroopiidest rassist; 20% Aasia päritolu, 5% mustanahalised ja 2% Ameerika indiaanlased või Alaska põliselanikud; ECOG sooritusvõime staatus 0 (87%) ja 1 (13%); 56% olid premenopausis ja 44% postmenopausis; 7%-l oli esmane kasvaja 1 (T1), 68%-l T2, 19%-l T3 ja 7%-l T4; 49%-l oli lümfisõlmede haaratus 0 (N0), 40%-l N1, 11%-l N2 ja 0,2%-l N3; 1,4%-l patsientidest oli põletikuline rinnanäärmevähk; üldiselt oli 75%-l patsientidest II staadium ja 25%-l oli III staadium.

Esmase efektiivsuse kaksiktulemusnäitajad olid pCR määr ja EFS. pCR-i määratleti kui invasiivse vähi puudumist rinnanäärmes ja lümfisõlmedes (ypT0/Tis ypN0) ning hinnati pimemeetodil kohaliku patoloogi poolt lõpliku kirurgilise ravi ajal. EFS-i määratleti kui aega randomiseerimisest kuni mis tahes juhu esmase ilmuniseni järgnevatest: lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon, lokaalsed või kaugmetastaasid, teine primaarne pahaloomuline kasvaja või surm mis tahes põhjusel. Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS.

Uuringus näidati statistiliselt olulist pCR-i määra erinevuse paranemist eelnevalt määratletud põhianalüüsis (n = 602), pCR-i määrad olid 64,8% (95% CI: 59,9%; 69,5%) pembrolizumabi harus ja 51,2% (95% CI: 44,1%; 58,3%) platseebo harus, ravi erinevusega 13,6% (95% CI: 5,4%; 21,8%; p-väärtus 0,00055). Samuti näidati statistiliselt olulist EFS-i paranemist uuringu eelnevalt

määratletud vaheanalüüsis (kõigi patsientide jälgimisperioodi mediaan 37,8 kuud (vahemik: 2,7...48,0 kuud), HR = 0,63 (95% CI: 0,48; 0,82; p-väärtus 0,00031)). Kõigi patsientide jälgimisperioodi mediaaniga 73,1 kuud (vahemik: 2,7...83,9 kuud) näidati uuringus ka statistiliselt olulist OS-i paranemist.

Eelnevalt määratletud pCR-i lõppanalüüsi (n = 1002) tulemused ja eelnevalt määratletud EFS-i ja OS-i vaheanalüüsi põhilised efektiivsuse mõõdikud kõigi patsientide jälgimisperioodi mediaaniga 73,1 kuud (vahemik: 2,7...83,9 kuud) on kokku võetud tabelis 46. EFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 42 ja 43.

Tabel 46. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-522

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab koos kemoteraapiaga / pembrolizumab	Platseebo koos kemoteraapiaga / platseebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
pCR-iga patsientide arv	428	182
pCR-i määr (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Ravi erinevuse (%) hinnang (95% CI) [†]	9,2 (2,8; 15,6)	
p-väärtus [‡]	0,00221	
EFS	n=784	n=390
Juhuga patsientide arv (%)	159 (20,3%)	114 (29,2%)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [¶]	0,65 (0,51; 0,83)	
OS^p	n=784	n=390
Juhuga patsientide arv (%)	115 (14,7%)	85 (21,8%)
Riskitiheduste suhe (95% CI) [¶]	0,66 (0,50; 0,87)	
p-väärtus [#]	0,00150	

* Põhineb eelnevalt määratletud pCR-i lõplikul analüüsil (võrreldes olulisuse nivoo 0,0028)

[†] Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil stratifitseerimisel lümfisõlmede staatuse, kasvaja suuruse ja karboplatiini valiku järgi

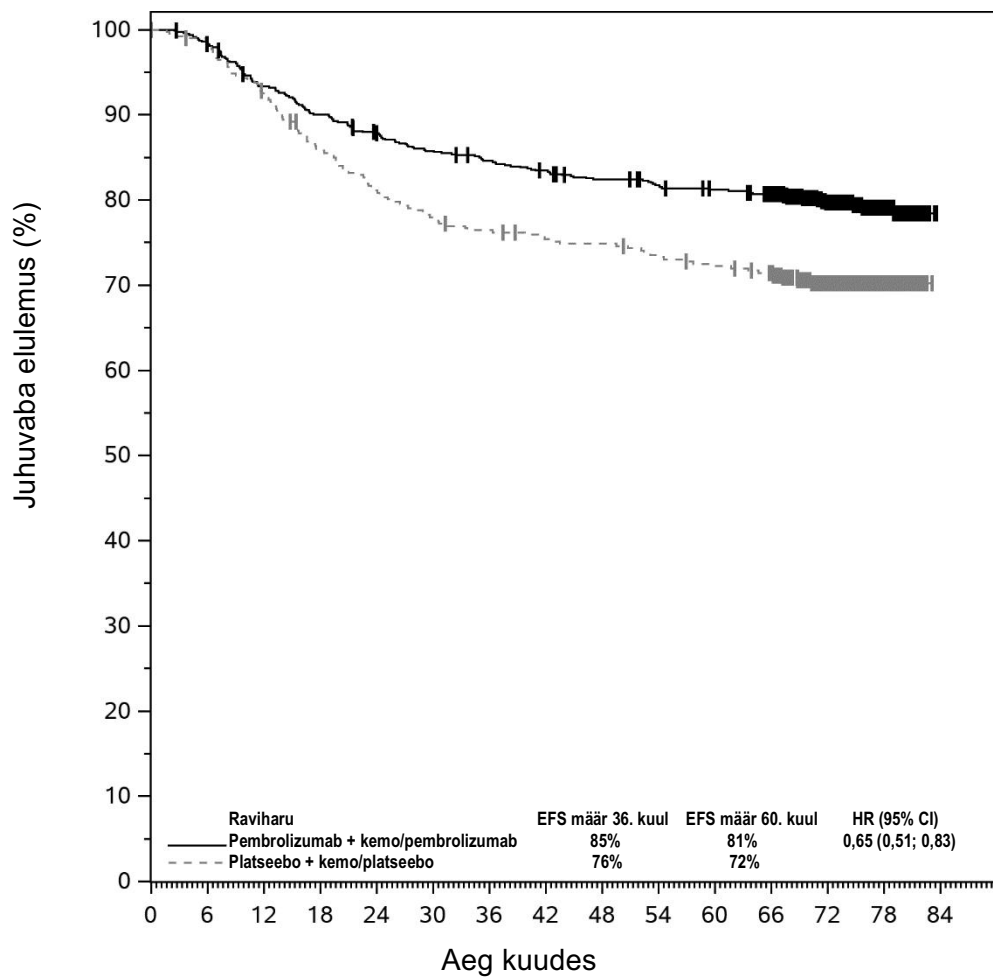
[‡] Testimise ühepoolne p-väärtus. H0: erinevuse % = 0 versus H1: erinevuse % > 0

[¶] Põhineb Coxi regressioonimudelil Efroni kattuvuste käsitlemise meetodil. Kaasmuutujaks on ravi, mis stratifitseeriti lümfisõlmede staatuse, kasvaja suuruse ja karboplatiini valiku järgi

^p Põhineb eelnevalt määratletud OS-i vaheanalüüsil (võrreldes olulisuse nivoo 0,00503)

[#] Ühepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis stratifitseeriti lümfisõlmede staatuse, kasvaja suuruse ja karboplatiini valiku järgi

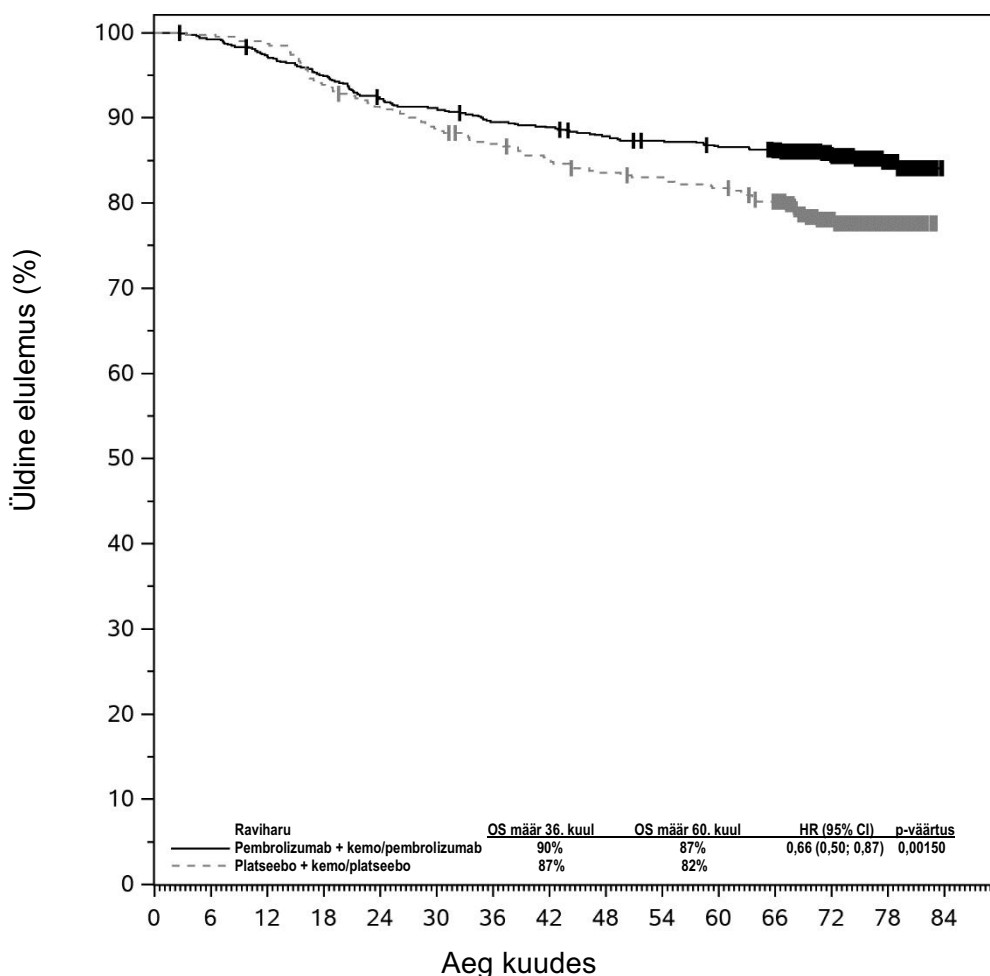
Joonis 42. Juhuvaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-522 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 43. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad raviharude järgi uuringus KEYNOTE-522 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

KEYNOTE-355: Kombinatsioonravi kontrolliga uuring TNBC patsientidel, kes ei ole eelnevalt saanud metastaatilise haiguse ravi

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeli, nab-paklitakseeli või gemtsitabiini ja karboplatiini hinnati uuringus KEYNOTE-355, mis oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring. Uuringusse kaasamise põhikriteeriumid olid lokaalselt korduv mitteresetseeritav või metastaatiline TNBC sõltumata kasvaja PD-L1-ekspressioonist, eelnevalt kauglearenenud haiguse raviks kemoterapiat mittesaanud patsiendid. Uuringust välistati aktiivse autoimmuunhaigusega patsiendid, kes vajasisid süsteemset ravi 2 raviaasta kestel, või patsiendid, kelle seisundi tõttu oli vajalik immunosupressioon. Randomiseerimine stratifitseeriti järgmiste tunnuste järgi: kemoterapia (paklitakseel või nab-paklitakseel vs. gemtsitabiin ja karboplatiin), kasvaja PD-L1-ekspressioon (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1) ning eelnev neoadjuvantne ravi sama klassi kemoterapiaga (jah või ei). Patsiendid randomiseeriti (2:1) ühte järgmistest intravenoosse infusioonina manustatava ravi harudest:

- 200 mg pembrolizumabi 1. päeval iga 3 nädala järel kombinatsioonis nab-paklitakseeliga annuses 100 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 90 mg/m² paklitakseeli 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 1000 mg/m² gemtsitabiini ja AUC 2 mg/ml/min karboplatiini 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel.
- Platseebot 1. päeval iga 3 nädala järel kombinatsioonis nab-paklitakseeliga annuses 100 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 90 mg/m² paklitakseeli 1., 8. ja

15. päeval iga 28 päeva järel või 1000 mg/m² gemtsitabiini ja AUC 2 mg/ml/min karboplatiini 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel.

Ravi pembrolizumabi või platseeboga (mõlemad kombinatsioonis kemoteraapiaga) jätkati kuni RECIST 1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Kemoteraapiat võidi jätkata standarddraviskeemi järgi. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST alusel määratletud haiguse progressiooni tingimusel, et patsiendi kliiniline seisund oli stabiilne ja ta sai uuriva arsti hinnangul ravist kliinilist kasu. Kasvajastaatust hinnati 8., 16. ja 24. nädalal, seejärel esimese aasta jooksul iga 9 nädala jooksul ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Uuringus KEYNOTE-355 randomiseeritud 847 patsiendist 636-l (75%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 ja 323-l (38%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (määramisel kasutati PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit). Kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 10 323 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 53 aastat (vahemik: 22 kuni 83); 20% 65-aastased või vanemad; 100% naissoost; 69% valgenahalised, 20% asiaadid ja 5% mustanahalised; ECOG sooritusvõime skooriga 0 (61%) ja 1 (39%); 67% olid menopausijärgses faasis; 3%-l olid anamneesis ajumetastaasid; ning 20%-l oli haigusevaba intervall < 12 kuud.

Peamised efektiivsuse kaksiktulemusnäitajad olid PFS hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus ja OS. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Uuringus näidati statistiliselt olulist PFS-i paranemist eelnevalt määratletud vaheanalüüsis (HR 0,65; 95% CI 0,49; 0,86; p-väärtus 0,0012) ja OS-i paranemist lõppanalüüsis patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes olid randomiseeritud pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni rühma võrreldes platseebo ja kemoteraapia kombinatsiooniga. Tabelis 47 on kokku võetud põhilised efektiivsuse mõõdikud ning joonistel 44 ja 45 on esitatud PFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad lõppanalüüsi järgi jälgimisaja mediaaniga 20,2 kuud (vahemik: 0,3 kuni 53,1 kuud) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 .

Tabel 47. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-355 patsientidel CPS-iga ≥ 10

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab kemoterapiaga* n = 220	Platseebo kemoterapiaga* n = 103
PFS[†]		
Juhuga patsientide arv (%)	144 (65%)	81 (79%)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-väärtus [§]	0,0018	
Mediaan kuudes (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	155 (70%)	84 (82%)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-väärtus [¶]	0,0093	
Mediaan kuudes (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Objektiivne ravivastuse määr[†]		
ORR % (95% CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Täielik ravivastus	17%	14%
Osaline ravivastus	35%	27%
Ravivastuse kestus[†]		
Mediaan kuudes (vahemik)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% kestusega ≥ 6 kuud [#]	82%	60%
% kestusega ≥ 12 kuud [#]	56%	38%

* Kemoterapia: paklitakseel, nab-paklitakseel või gemtsitabiin ja karboplatiin

[†] Hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus

[‡] Põhineb Coxi regressioonimudelil Efroni kattuvuste käsitlemise meetodil. Kaasmuutujaks on ravi, mis stratifitseeriti uuringu kemoterapia järgi (taksaan vs gemtsitabiin ja karboplatiin) ja eelneva neoadjuvantravi järgi sama klassi kemoterapiaga (jah või ei)

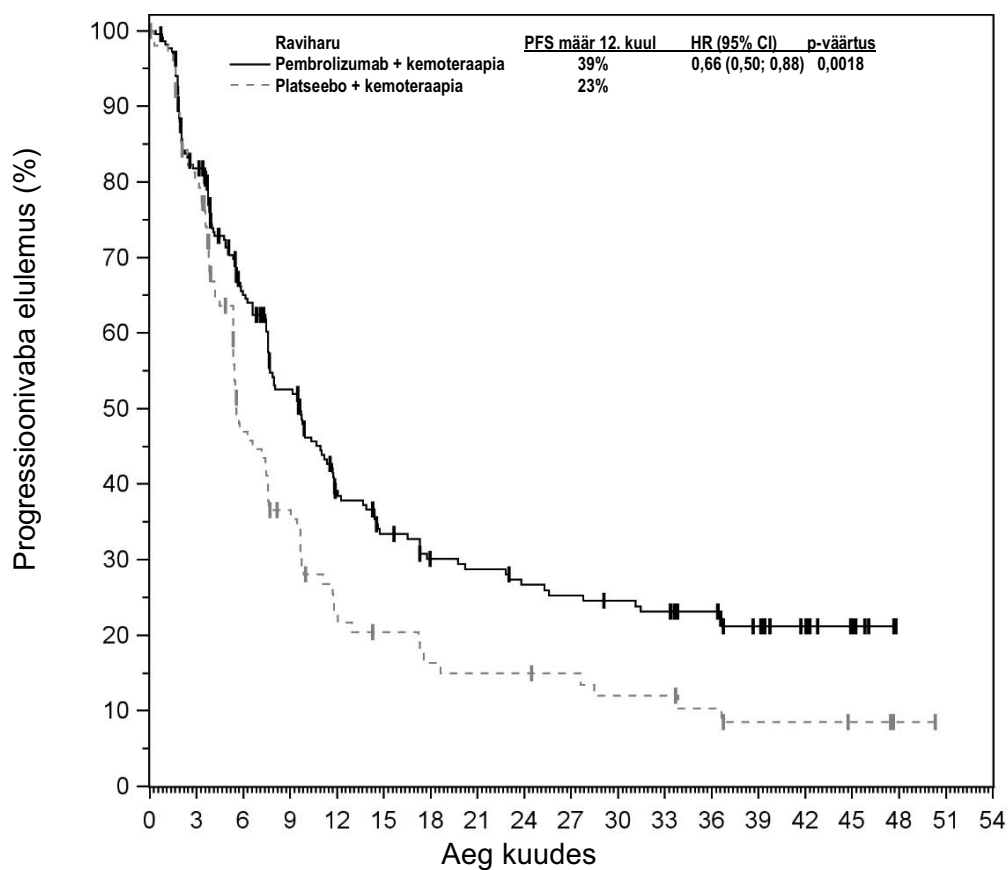
[§] Nominaalne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, mis on stratifitseeritud uuringu kemoterapia järgi (taksaan vs gemtsitabiin ja karboplatiin) ja eelneva neoadjuvantravi järgi sama klassi kemoterapiaga (jah või ei). PFS-i eelnevalt määratletud vaheanalüüsis (jälgimisaja mediaan 19,2 kuud) saavutati PFS-i statistiliselt oluline paremus pembrolizumab/kemoterapia ja platseebo/kemoterapia võrdluses, p-väärtusega 0,0012

[¶] Ühepoolne p-väärtus põhines logaritmilisel astaktestil, mis on stratifitseeritud uuringu kemoterapia järgi (taksaan vs gemtsitabiin ja karboplatiin) ja eelneva neoadjuvantravi järgi sama klassi kemoterapiaga (jah või ei). OS-i tulemused vastasid eelnevalt määratletud statistiliselt olulise efektiivsuse piirile 0,0113

[#] Kaplani-Meieri hinnangufunktsiooni meetodil tsenseeritud andmete jaoks

+ Tähistab haiguse progressiooni puudumist viimase haigushindamise aja järgi

Joonis 44. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-355 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10

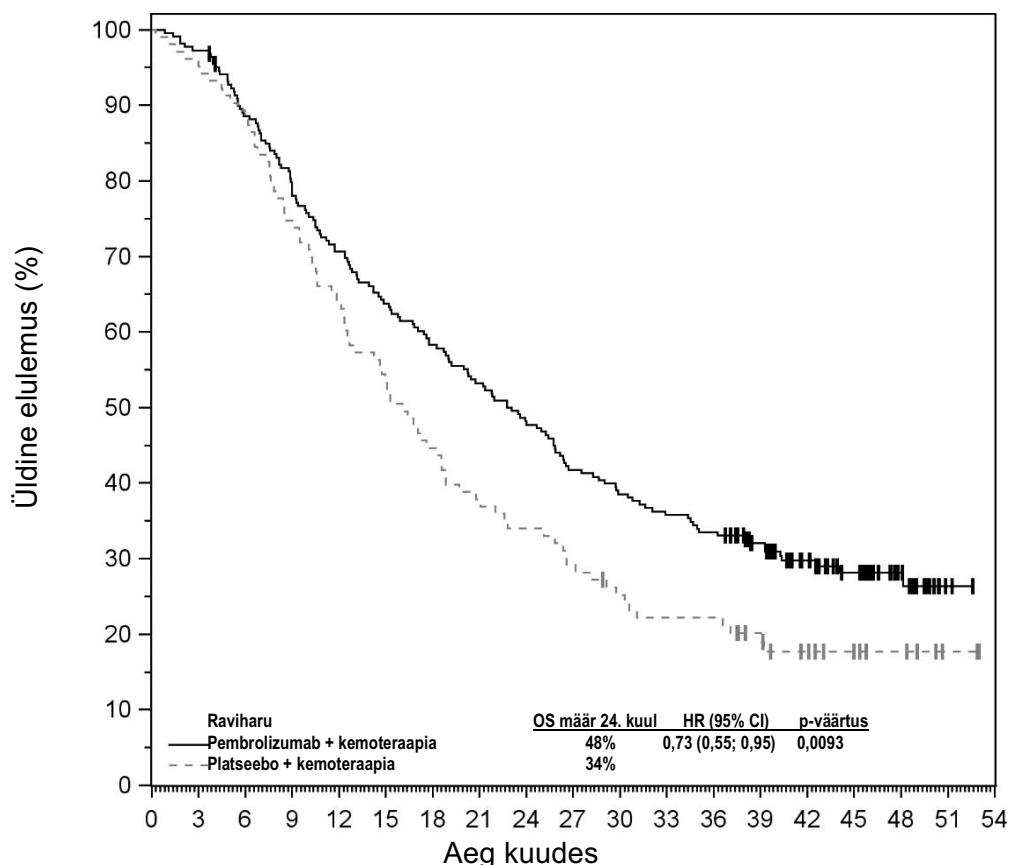


Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + kemoteeraapia
Platseebo + kemoteeraapia

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

Joonis 45. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-355 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + kemoterapia
Platseebo + kemoterapia

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

Endomeetriumi kartsinoom

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): kontrolliga kombinatsioonravi uuring primaarselt kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoomiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga hinnati uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018), mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring 810-l kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoomiga patsiendil, sh dMMR ja pMMR kasvajatega patsiendid. Patsiendid ei olnud varem saanud süsteemset ravi või olid saanud eelnevalt kemoterapiat adjuvantravi skeemi alusel. Eelnevalt adjuvantset kemoterapiat saanud patsiendid sobisid uuringusse, kui nende kemoterapiavaba intervall oli vähemalt 12 kuud. Uuringusse ei sobinud endomeetriumi sarkoomiga, sh kartsinosarkoomiga patsiendid, aktiivse autoimmuunhaigusega patsiendid ja immunosupressiooni vajava haigusseisundiga patsiendid. Randomiseerimine stratifitseeriti MMR staatuse, ECOG sooritusvõime (0 või 1 vs. 2) ja eelneva adjuvantse kemoterapia järgi. Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel, paklitakseeli 175 mg/m² ja karboplatiini AUC 5 mg/ml/min 6 tsüklit, seejärel 400 mg pembrolizumabi iga 6 nädala järel kuni 14 tsüklit.
- Platseebo iga 3 nädala järel, paklitakseeli 175 mg/m² ja karboplatiini AUC 5 mg/ml/min 6 tsüklit, seejärel platseebo iga 6 nädala järel kuni 14 tsüklit.

Kõik uuringuravimid manustati intravenoosse infusioonina iga ravitsükli 1. päeval. Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 20 tsükli (kuni ligikaudu 24 kuud). Mõõdetava haigusega patsientidel, kellel 6. tsükli lõpetamise järel oli RECISTi alusel määratletud stabiilne haigus või osaline ravivastus, lubati jätkata ravi paklitakseeli ja karboplatiiniga koos pembrolizumabi või platseeboga kuni 10 tsükli vastavalt uuriva arsti otsusele. Kasvaja staatust hinnati esimesel 9 kuul iga 9 nädala järel ja seejärel iga 12 nädala järel.

810-st randomiseeritud patsiendist 222-l (27%) oli dMMR kasvaja staatus ja 588-l (73%) pMMR kasvaja staatus.

dMMR populatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 66 aastat (vahemik: 37...86), 55% vanuses 65 või enam aastat; 79% valgenahalised, 9% mustanahalised ja 3% asiaadid; 5% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 64% ECOG sooritusvõime staatusega 0, 33% ECOG sooritusvõime staatusega 1 ja 3% ECOG sooritusvõime staatusega 2; 61%-l oli haiguse retsidiiv ja 39%-l oli primaarne või püsiv haigus; 5% olid eelnevalt saanud adjuvantset kemoteraapiat ja 43% olid eelnevalt saanud radioteraapiat. Histoloogilistest alatüüpidest olid esindatud endometrioidne kartsinoom (24% 1. aste, 43% 2. aste ja 14% 3. aste), mujal täpsustamata adenokartsinoom (11%) ja teised (8%, sh dediferentseerunud/diferentseerumata, seroosne ja segatüüpi epiteliaalne).

pMMR populatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 66 aastat (vahemik: 29...94), 54% vanuses 65 või enam aastat; 72% valgenahalised, 16% mustanahalised ja 5% asiaadid; 6% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 67% ECOG sooritusvõime staatusega 0, 30% ECOG sooritusvõime staatusega 1 ja 3% ECOG sooritusvõime staatusega 2; 56%-l oli haiguse retsidiiv ja 44%-l oli primaarne või püsiv haigus; 26% olid eelnevalt saanud adjuvantset kemoteraapiat ja 41% olid eelnevalt saanud radioteraapiat. Histoloogilistest alatüüpidest olid esindatud endometrioidne kartsinoom (17% 1. aste, 19% 2. aste ja 16% 3. aste), seroosne (26%), mujal täpsustamata adenokartsinoom (10%), selgerakuline kartsinoom (7%) ja teised (5%, sh segatüüpi epiteliaalne ja dediferentseerunud/diferentseerumata).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli RECIST 1.1 alusel uurija poolt hinnatud PFS dMMR ja pMMR populatsioonides. Teiste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid OS, ORR ja ravivastuse kestus dMMR ja pMMR populatsioonides. Uuringus tõestati statistiliselt olulist PFS-i paranemist pembrolizumabi ja kemoteraapia rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseebo ja kemoteraapia kombinatsiooniga nii dMMR kui ka pMMR populatsioonides. Jälgimisperioodi aja mediaanid olid dMMR ja pMMR populatsioonides vastavalt 13,6 kuud (vahemik: 0,6...39,4 kuud) ja 8,7 kuud (vahemik: 0,1...37,2 kuud). OS-i tulemusnäitajat ei hinnatud ametliku mitmesuse kontrolli käigus. OS-i tulemused ei olnud valmis. Tabelis 48 on kokku võetud efektiivsustulemused MMR staatuse järgi. Joonistel 46 ja 47 on esitatud PFS-i Kaplani-Meieri kõverad vastavalt MMR staatusele.

Tabel 48. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Tulemusnäitaja	dMMR populatsioon		pMMR populatsioon	
	Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 110	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 112	Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 294	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 294
PFS				
Juhuga patsientide arv (%)	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Juhuga patsientide arv (%)	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Objektiivne ravivastuse määr				
Ravieelselt mõõdetava haigusega patsientide arv	n = 95	n = 95	n = 220	n = 235
ORR [¶] % (95% CI)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)
Ravivastuse kestus				
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

* Kemoterapia (paklitakseel ja karboplatiin)

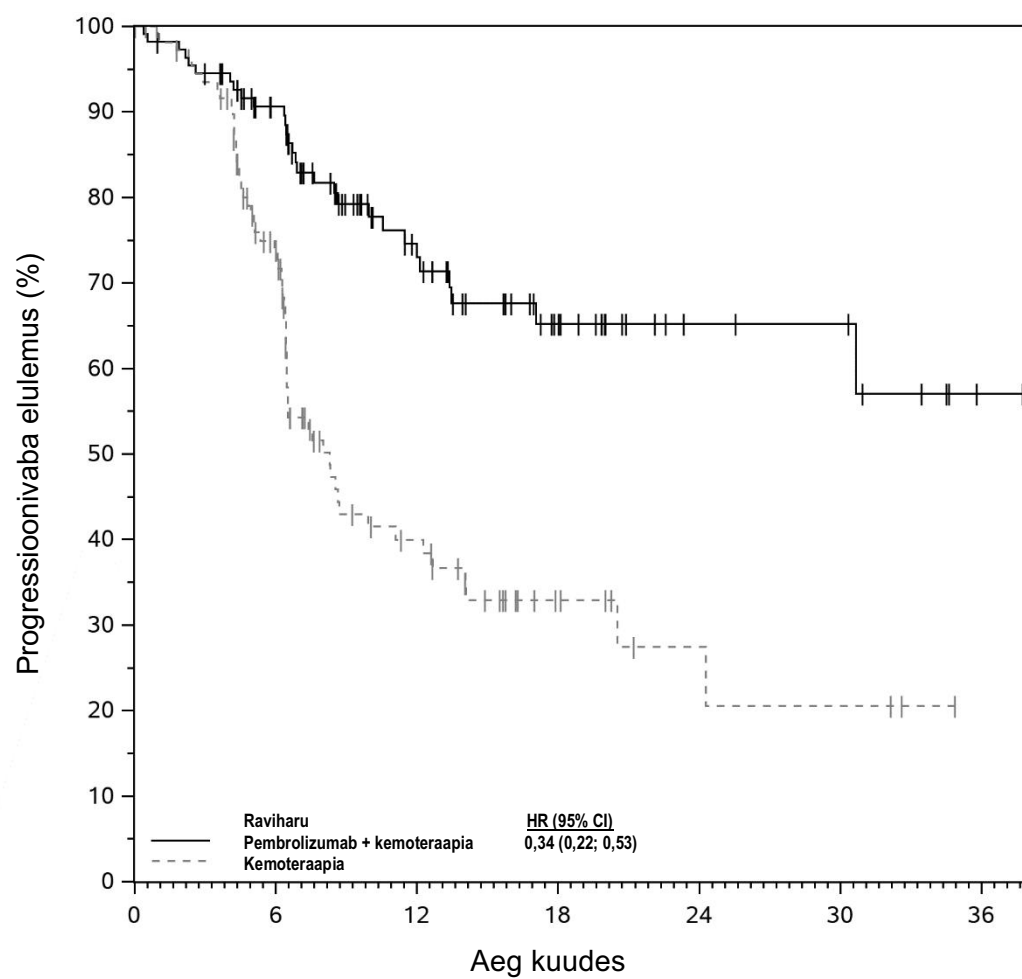
[†] Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

[‡] Ühepoolne p-väärtus stratifitseeritud logaritmilise astak testi alusel (võrreldes alfapiiriga, mis on dMMR-i puhul 0,00207 ja pMMR-i puhul 0,00116)

[¶] Ravivastus: parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

NR = ei saanud

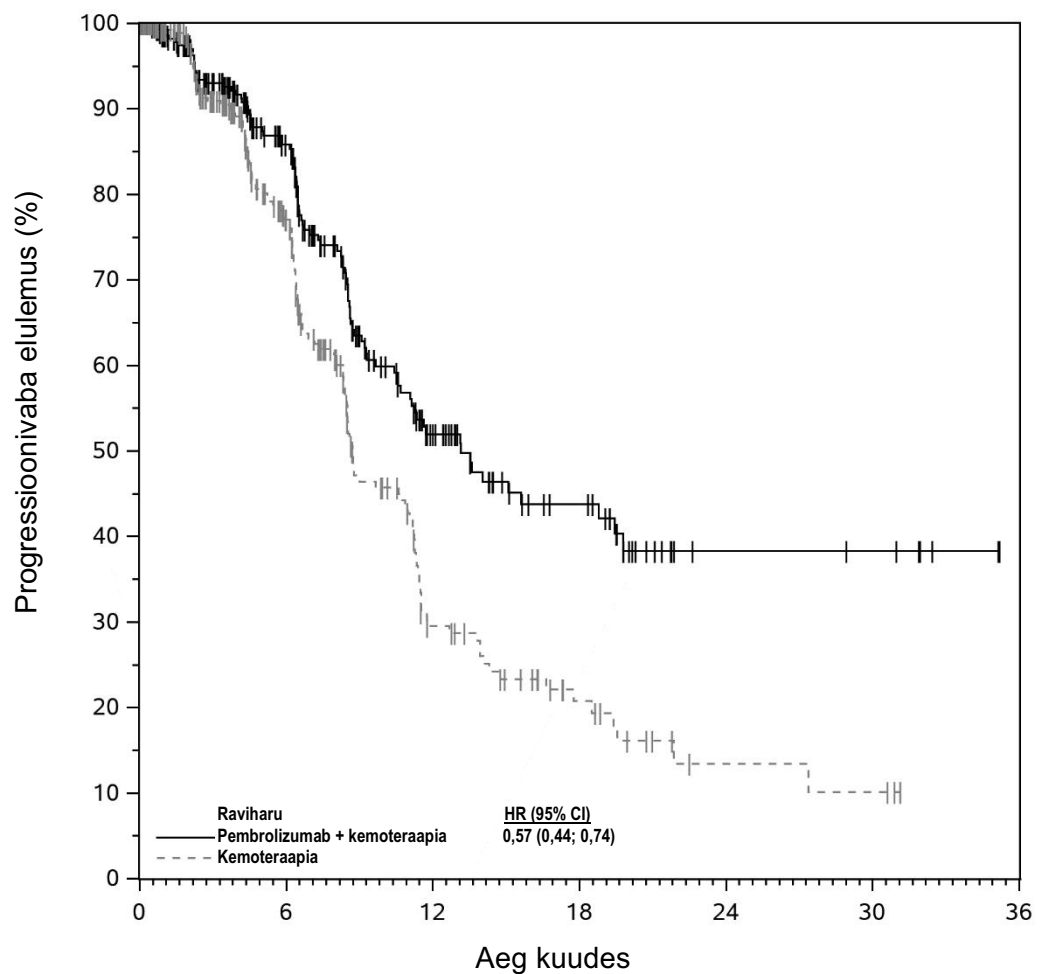
Joonis 46. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver dMMR populatsioonis uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + kemoterapia	110	85	45	24	10	9	2
Kemoterapia	112	69	25	9	4	3	0

Joonis 47. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver pMMR populatsioonis uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + kemoterapia	294	162	57	29	7	6	0
Kemoterapia	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: kontrolliga kombinatsioonravi uuring kaugelearenenud EC-ga patsientidel, kes on varem saanud süsteemset kemoterapiat

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis lenvatiniibiga hinnati uuringus KEYNOTE-775, mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline avatud, aktiivse võrdlusrühma kontrolliga uuring kaugelearenenud EC-ga patsientidel, kes olid varem saanud ravi vähemalt ühe platinat sisaldava kemoterapia raviskeemi järgi, hõlmates kõiki skeeme, sh neoadjuvant- ja adjuvantravi skeemid. Osalejad võisid olla saanud kokku kuni 2 platinat sisaldavat ravi, tingimusel, et üks neist kuulus neoadjuvant- või adjuvantravi alla. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli endomeetriumi sarkoom, kartsinosarkoom, olemasolev ≥ 3 . raskusastme fistul, raviga korrigeerimata RR tõus ($> 150/90$ mmHg), oluline kardiovaskulaarne kahjustus või juht viimase 12 kuu jooksul ning patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus või immunosupressiooni vajav haigusseisund. Randomiseerimine stratifitseeriti MMR staatuse (dMMR või pMMR [paardumisvigade reparatsioonivõime, *mismatch repair proficient*]) järgi, kasutades valideeritud IHC testi. pMMR haru stratifitseeriti edasi ECOG sooritusvõime staatuse, geograafilise piirkonna ja vaagnapiirkonna kiiritusravi anamneesi järgi. Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest raviharudest:

- 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel koos 20 mg lenvatiniibiga suukaudselt üks kord ööpäevas.
- uurija valikul kas doksorubiin 60 mg/m² iga 3 nädala järel või paklitakseel 80 mg/m² üks kord nädalas 3 nädala jooksul, seejärel vahepaus 1 nädal.

Ravi pembrolizumabi ja lenvatiniibiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või pembrolizumabi puhul maksimaalselt 24 kuud. Uuringuravi oli lubatud manustada ka pärast RECIST-i alusel määratletud haiguse progressiooni, kui uuringuarst leidis, et patsient saab sellest kliinilist kasu ning ravi oli talutav. Kokku 121 pembrolizumabi ja lenvatiniibiga ravitud patsienti 411-st (29%) jätkasid uuringuravi pärast RECIST-i alusel määratletud haiguse progressiooni. Progressioonijärgse ravi kestuse mediaan oli 2,8 kuud. Kasvajastaatust hinnati iga 8 nädala järel.

Uuringusse kaasati kokku 827 patsienti, kes randomiseeriti saama kas pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsiooni (n = 411) või uuringuarsti valikul doksorubitsiini (n = 306) või paklitakseeli (n = 110). Nende patsientide ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 65 aastat (vahemik: 30 kuni 86 aastat), 50% vanuses 65 või rohkem aastat; 61% valgenahalised, 21% asiaadid ja 4% mustanahalised; ECOG sooritusvõime staatus 0 (59%) või 1 (41%) ning 84% pMMR kasvajaatausega ja 16% dMMR kasvajaatausega. Histoloogilistest alatüüpidest olid esindatud endometrioidne kartsinoom (60%), seroosne (26%), selgerakuline kartsinoom (6%), segatüüpi (5%) ja teised (3%). Kõik 827 patsienti olid eelnevalt saanud süsteemset ravi EC tõttu: 69% ühte, 28% kahte ning 3% kolme või enamat varasemat süsteemset ravi. 37% patsientidest said vaid ühte eelnevat neoadjuvant- või adjuvantravi.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS (hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel). Sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulus ORR, hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel. Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüsi ajal, mille jälgimisperioodi mediaan oli 11,4 kuud (vahemik: 0,3...26,9 kuud), näitas uuring statistiliselt olulist OS-i ja PFS-i paranemist. Eelnevalt kindlaksmääratud lõplikus OS-i analüüsis koos ligikaudu 16-kuulise täiendava jälgimisajaga pärast vaheanalüüsi (üldine jälgimisaja mediaan 14,7 kuud [vahemik: 0,3...43,0 kuud]) ei kasutatud mitmesuse suhtes kohandamist. Efektiivsustulemused MMR alarühmade alusel olid kooskõlas uuringu üldiste tulemustega. PFS-i, ORR-i ja ravivastuse kestuse tulemused vaheanalüüsi ajal ning OS-i tulemused lõpliku analüüsi ajal on kokku võetud tabelis 49. OS-i lõplike ja PFS-i vaheanalüüside Kaplani-Meieri kõverad on esitatud vastavalt joonistel 48 ja 49.

Tabel 49. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-775

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel lenvatiniiib n = 411	Kemoteraapia* n = 416
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	276 (67%)	329 (79%)
Mediaan kuudes (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
PFS[§]		
Juhuga patsientide arv (%)	281 (68%)	286 (69%)
Mediaan kuudes (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr[§]		
ORR [§] % (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Täielik ravivastus	7%	3%
Osaline ravivastus	25%	12%
p-väärtus [¶]	< 0,0001	
Ravivastuse kestus[§]		
Mediaan kuudes [#] (vahemik)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doksorubiin või paklitaksel

† Põhineb stratifitseeritud Coxi regressioonimudelil

‡ Lõpliku analüüsi ühepoolne nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil. OS-i eelnevalt määratletud vaheanalüüsil jälgimisperioodi mediaaniga 11,4 kuud (vahemik: 0,3...26,9 kuud) saavutati OS-i statistiliselt oluline paremus võrreldes pembrolizumabi ja lenvatiniiibi ning kemoteraapia kombinatsiooniga (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75] p-väärtus < 0,0001)

§ Eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal

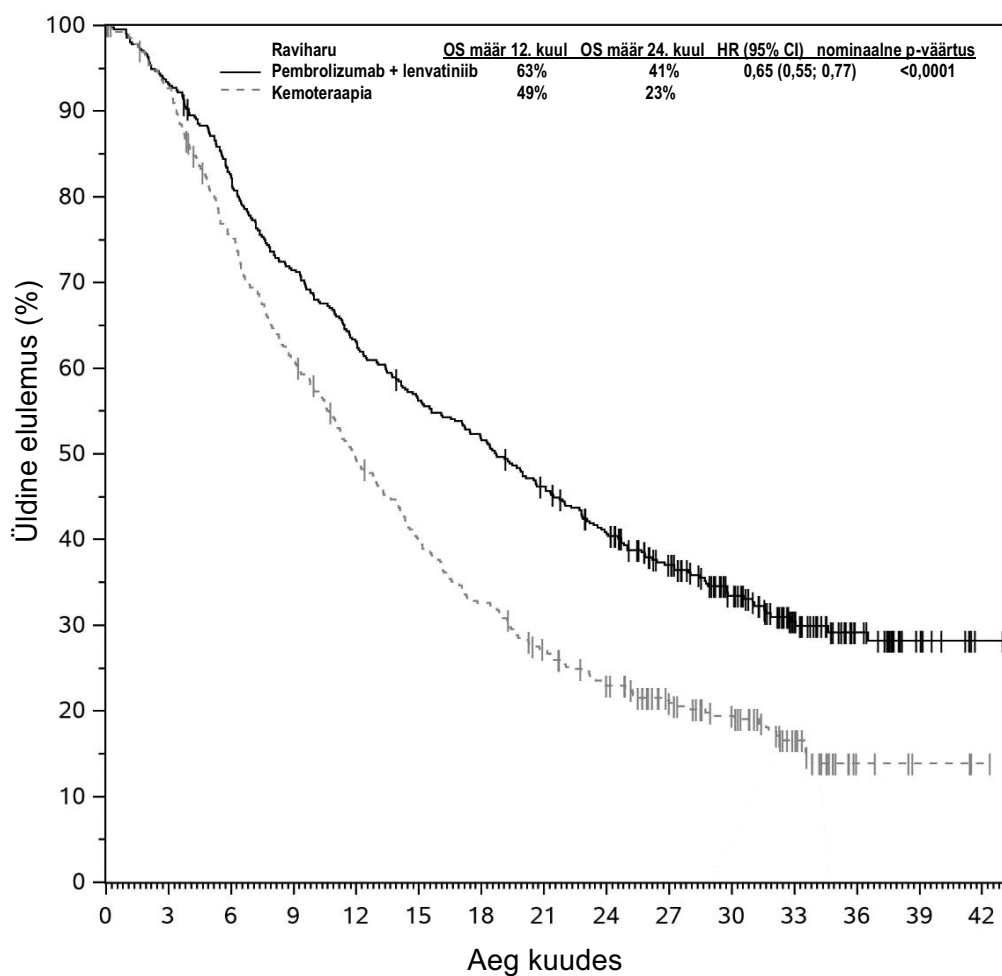
¶ Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

§ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus, mis oli kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

¶ Põhineb Miettineni ja Nurminen meetodil stratifitseerimisel MMR staatuse, ECOG sooritusvõime staatuse, geograafilise piirkonna ja vaagnapiirkonna kiiritusravi anamneesi järgi

Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul

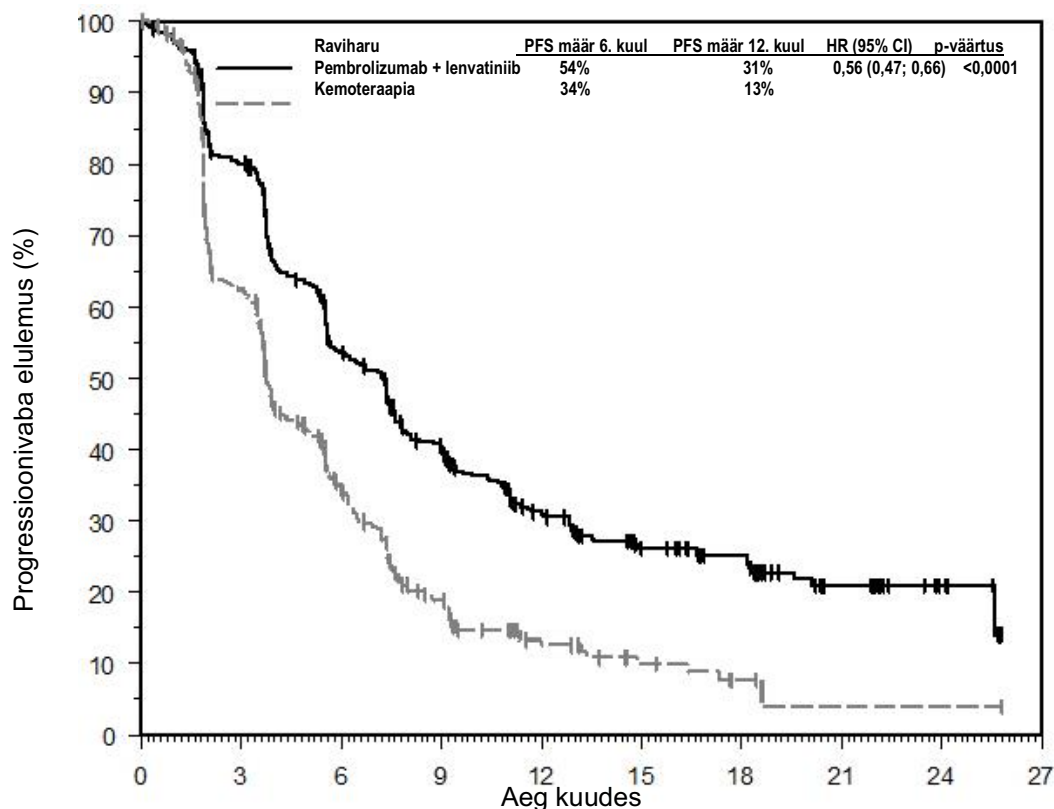
Joonis 48. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-775 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 49. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-775 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + lenvatinib:

Kemoterapia:

411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Emakakaelavähk

KEYNOTE-A18: kontrolliga kemoradioterapia kombinatsioonravi uuring lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis tsisplatiini ning väliskirgusravi (*external beam radiation therapy*, EBRT) ja sellele järgneva brahhüteraapiaga (*brachytherapy*, BT) hinnati uuringus KEYNOTE-A18, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 1060-l lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähiga patsiendil, kes ei olnud varem saanud emakakaelavähi raviks lõplikku kirurgilist, kiiritus- ega süsteemset ravi. 601 patsiendil oli FIGO (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) 2014 III...IVA staadiumi kasvaja (kasvaja haarab tupe alumist osa koos levikuga väikevaagna külgselja või ilma; või hüdronefroos/mittefunktsioneeriv neer; või levik kõrvalasuvatesse vaagnaelunditesse) kas koos lümfisõlmedesse levinud haigusega või ilma ja 459 patsiendil oli FIGO 2014 IB2...IIB staadiumi kasvaja (kasvajakolded >4 cm või kliiniliselt nähtavad kolded, mis on levinud emakast edasi, kuid ei ole tunginud vaagnaseina ega tupe alumisse kolmandikku) koos lümfisõlmedesse levinud haigusega. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasisid immunosupressiooni. Randomiseerimine stratifitseeriti plaanitava EBRT tüübi (intensiivsusemoduleeritud kiiritusravi [*Intensity-modulated radiation therapy*, IMRT] või mahtmoduleeritud kiiritusravi [*volumetric modulated arc therapy*, VMAT] vs. mitte-IMRT ja mitte-VMAT), sõeluuringu ajal tuvastatud emakakaelavähi staadiumi (FIGO 2014 IB2...IIB staadium vs. III...IVA staadium) ja plaanitava radioterapia kogudoosi ([EBRT + BT doos] < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy ekvivalentse annusena [*equivalent dose*, EQD2]) alusel. Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte kahest raviharust:

- Pembrolizumab 200 mg i.v. iga 3 nädala järel (5 tsükli) samaaegselt tsisplatiiniga annuses 40 mg/m² i.v. üks kord nädalas (5 tsükli, valikuliselt võis manustada kuuenda infusiooni

- vastavalt kohalikule ravipraktikale) ja radioteraapia (EBRT ja seejärel BT), millele järgnes pembrolizumab 400 mg i.v. iga 6 nädala järel (15 tsükli).
- Platseebo i.v. iga 3 nädala järel (5 tsükli) samaaegselt tsisplatiiniga annuses 40 mg/m² i.v. üks kord nädalas (5 tsükli, valikuliselt võis manustada kuuenda infusiooni vastavalt kohalikule ravipraktikale) ja radioteraapia (EBRT ja seejärel BT), millele järgnes platseebo i.v. iga 6 nädala järel (15 tsükli).

Ravi jätkati kuni uurija poolt RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Kasvaja staatust hinnati esimesel kahel aastal iga 12 nädala järel, kolmandal aastal iga 24 nädala järel ja edaspidi üks kord aastas.

Uuringusse KEYNOTE-A18 kaasatud FIGO 2014 III...IVA staadiumi haigusega 601 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 51 aastat (vahemik: 22 kuni 87), 16% vanuses 65 või enam aastat; 36% valgenahalised, 1% mustanahalised, 34% asiaadid, 38% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 68%-l ECOG sooritusvõime staatus 0 ja 32%-l ECOG sooritusvõime staatus 1; 93%-l CPS ≥ 1 ; 71%-l oli väikevaagna ja/või paraaortaalse lümfisõlme(de) leid, 29%-l ei esinenud väikevaagna ega paraaortaalseid lümfisõlmi, 86% said IMRT või VMAT EBRT ravi, 90% ≥ 70 Gy (EQD2). Kaheksakümne neljal protsendil oli lamerakuline kartsinoom ja 16%-l mitte-lamerakuline histoloogia.

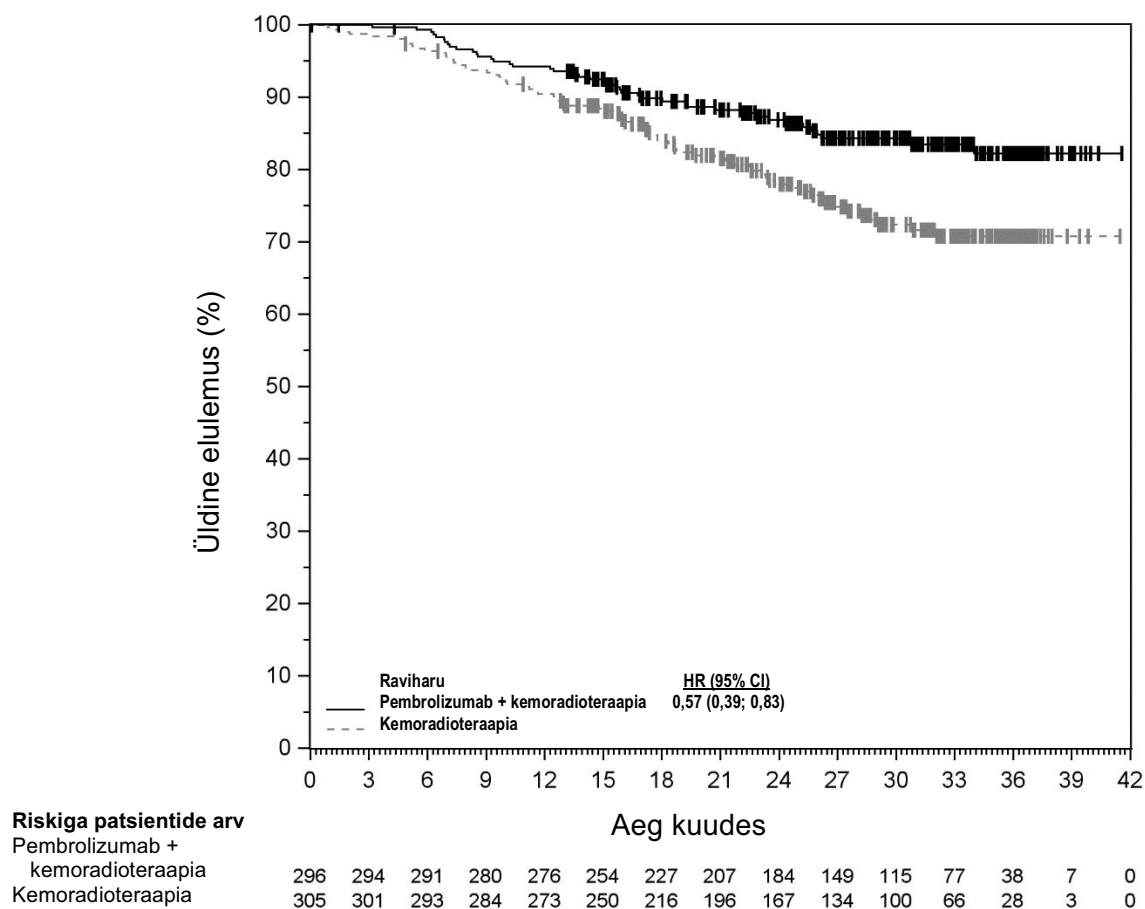
Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS (uurija hinnang RECIST v1.1 alusel või histopatoloogiliselt kinnitatud) ja OS. Uuringus tõestati statistiliselt olulist PFS-i paranemist [0,70 (95% CI 0,55; 0,89; p-väärtus 0,0020)] esimeses eelnevalt määratletud vaheanalüüsis ja OS-i paranemist [0,67 (95% CI 0,50; 0,90; p-väärtus 0,0040)] teises eelnevalt määratletud vaheanalüüsis pembrolizumabi ja kemoradioteraapia harusse randomiseeritud patsientide kogupopulatsioonis võrreldes platseebo ja kemoradioteraapiaga. Tabelis 50 on kokku võetud põhilised efektiivsuse näitajad FIGO 2014 III...IVA staadiumi haigusega patsientidel teise eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal jälgimisperioodi mediaaniga 26,6 kuud (vahemik: 0,9...41,7 kuud). Sellel analüüsil põhinevad OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad FIGO 2014 III...IVA staadiumi haigusega patsientidel on esitatud vastavalt joonistel 50 ja 51.

Tabel 50. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-A18 FIGO 2014 III...IVA staadiumi emakakaelavähiga patsientidel

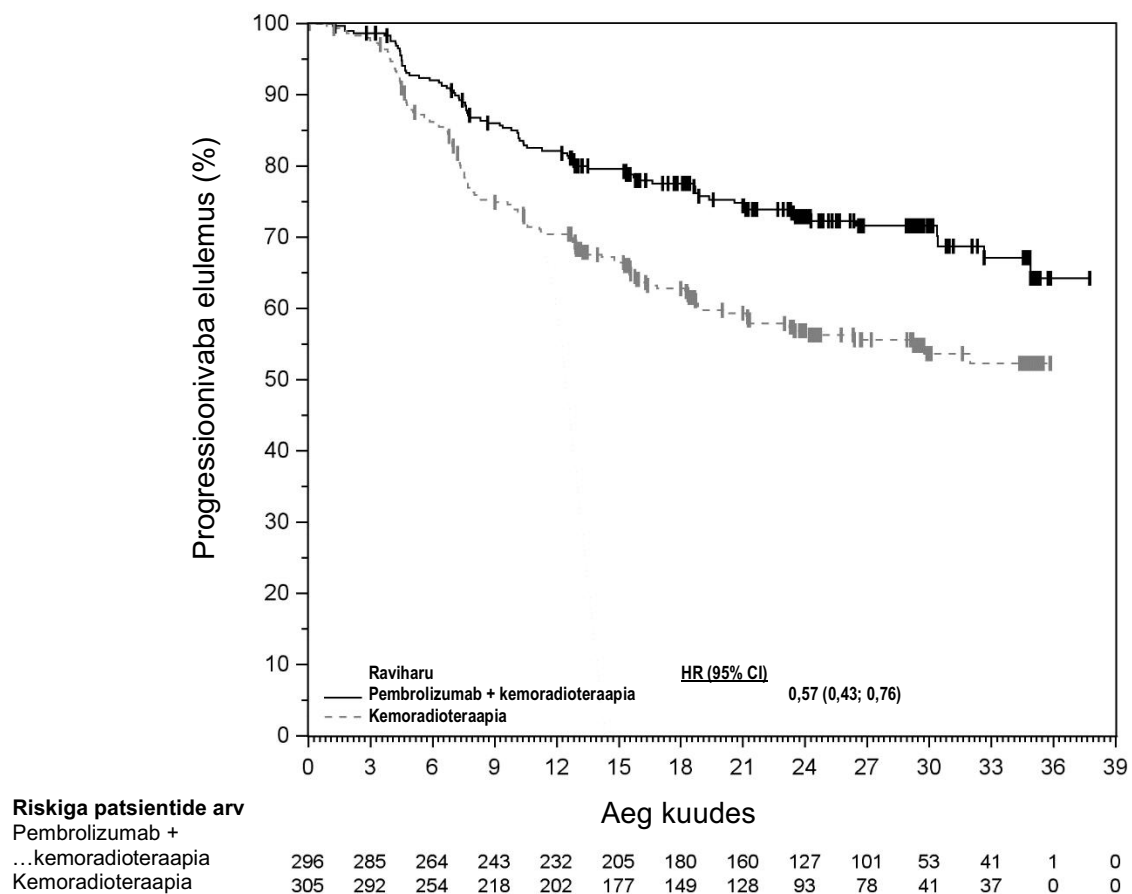
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel ja 400 mg iga 6 nädala järel koos kemoradioteraapiaga n = 296	Platseebo koos kemoteraapiaga n = 305
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	43 (15%)	73 (24%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS uurija hinnangul		
Juhuga patsientide arv (%)	79 (27%)	125 (41%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (26,3; NR)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	

* Põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil
NR = ei saanud

**Joonis 50. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-A18
FIGO 2014 III...IVA staadiumi emakakaelavähiga patsientidel**



Joonis 51. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-A18 FIGO 2014 III...IVA staadiumi emakakaelavähiga patsientidel



KEYNOTE-826: kontrolliga kombinatsioonravi uuring persisteeriva, retsidiiveerunud või metastaatilise emakakaelavähiga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või paklitakseeli ja karboplatiiniga, koos bevatsizumabiga või ilma, hinnati uuringus KEYNOTE-826, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 617-l persisteeriva, retsidiiveerunud või esimese rea metastaatilise emakakaelavähiga patsiendil, kes ei olnud saanud kemoteraapiat, välja arvatud juhul kui seda kasutati samaaegselt radiosensibiliseeriva ainenä. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasisid immunosupressiooni. Randomiseerimine stratifitseeriti metastaatilise staatuse alusel algse diagnoosi ajal, uurija otsuse järgi kasutada bevatsizumabi ning PD-L1 staatuse järgi (CPS < 1 vs. CPS 1 kuni < 10 vs. CPS ≥ 10).

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte kahest ravirühmast:

- 1. ravirühm: 200 mg pembrolizumabi pluss kemoteraapia, koos bevatsizumabiga või ilma
- 2. ravirühm: platseebo pluss kemoteraapia, koos bevatsizumabiga või ilma

Uurija valis enne randomiseerimist ühe järgnevast neljast raviskeemist:

1. Paklitakseel 175 mg/m² + tsisplatiin 50 mg/m²
2. Paklitakseel 175 mg/m² + tsisplatiin 50 mg/m² + bevatsizumab 15 mg/kg
3. Paklitakseel 175 mg/m² + karboplatiin AUC 5 mg/ml/min
4. Paklitakseel 175 mg/m² + karboplatiin AUC 5 mg/ml/min + bevatsizumab 15 mg/kg

Kõiki uuringuravimeid manustati intravenoosse infusioonina. Kõiki uuringuravisid manustati iga 3-nädalase ravitsükli esimesel päeval. Tsisplatiini võidi manustada iga 3-nädalase ravitsükli 2. päeval. Bevatsizumabi kasutamise üle otsustas uurija enne randomiseerimist. Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi oli lubatud manustada pärast RECIST-i alusel määratletud haiguse progressiooni, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai uurija hinnangul sellest kliinilist kasu. Kasvaja staatust hinnati 9. nädalal ja seejärel esimesel aastal iga 9 nädala järel ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Kokku 617 kaasatud patsiendist 548 patsiendil (89%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 uuringumeetodi PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit alusel. Neist 548 kaasatud patsiendist, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1, randomiseeriti 273 patsienti saama ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga ja koos bevatsizumabiga või ilma ning 275 patsienti randomiseeriti saama platseebot kombinatsioonis kemoterapiaga ja koos bevatsizumabiga või ilma. Nende 548 patsiendi ravigeelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 51 aastat (vahemik: 22...82), 16% vanuses 65 või enam aastat; 59% euroopiidsest rassist, 18% asiaadid ja 1% mustanahalised; 37% hispaania või ladina-ameerika päritolu; vastavalt 56% ja 43% ECOG sooritusvõime staatusega 0 või 1; 63% said bevatsizumabi uuringuravina; 21%-l oli adenokartsinoomi ja 5%-l adenolamerakuline histoloogiline leid; persisteriva või retsidiveeruva haigusega patsientidest (koos kaugmetastaasidega või ilma) oli 39% saanud eelnevalt ainult kemoradioterapiat ja 17% eelnevat kemoradioterapiat koos kirurgilise raviga.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS uurija hinnangul RECIST v1.1 alusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ORR ja ravivastuse kestus uurija hinnangul RECIST v1.1 alusel. Eelnevalt määratletud vaheanalüüsi ajal näidati uuringus statistiliselt olulist OS-i (HR 0,64; 95% CI 0,50; 0,81; p-väärtus = 0,0001) ja PFS-i (HR 0,62; 95% CI 0,50; 0,77; p-väärtus < 0,0001) paranemist patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 ja kes randomiseeriti saama pembrolizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga, koos bevatsizumabiga või ilma, võrreldes platseeboga kombinatsioonis kemoterapiaga, koos bevatsizumabiga või ilma. Uuringus näidati ka statistiliselt olulist OS-i ja PFS-i paranemist kogu populatsiooni lõikes. Tabelis 51 on kokku võetud põhilised efektiivsusemõõdikud uuringus KEYNOTE-826 lõpliku analüüsi ajal jälgimisperioodi mediaaniga 21,3 kuud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 . Lõplikul analüüsil põhinevad OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 52 ja 53.

Tabel 51. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-826 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 273	Platseebo pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 275
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	153 (56%)	201 (73%)
Mediaan kuudes (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	171 (63%)	220 (80%)
Mediaan kuudes (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR [¶] % (95% CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Täielik ravivastus	26%	15%
Osaline ravivastus	43%	36%
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% kestusega ≥ 12 kuud [#]	56	45
% kestusega ≥ 24 kuud [#]	48	30

* Kemoterapia (paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja karboplatiin)

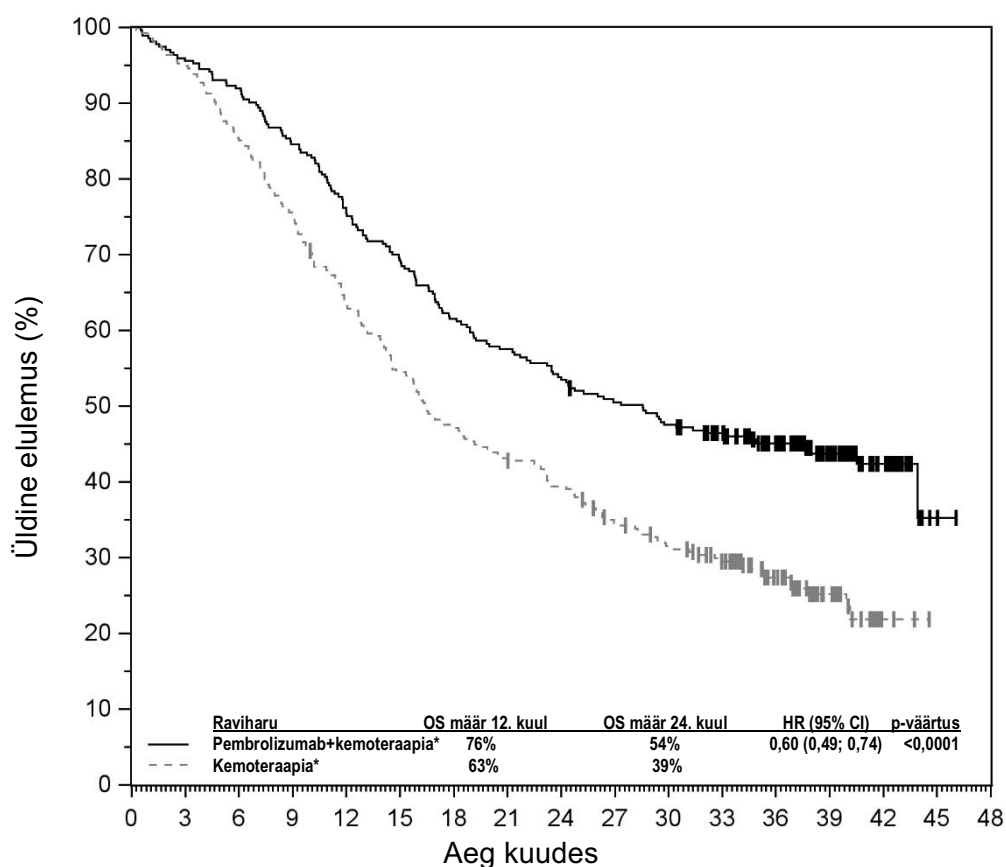
[†] Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

[‡] Nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

[¶] Ravivastus: parim objektiivne ravivastus, st kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

[#] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

Joonis 52. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-826 PD-L1 ekspressiooniga (CPS $\geq$ 1) patsientidel

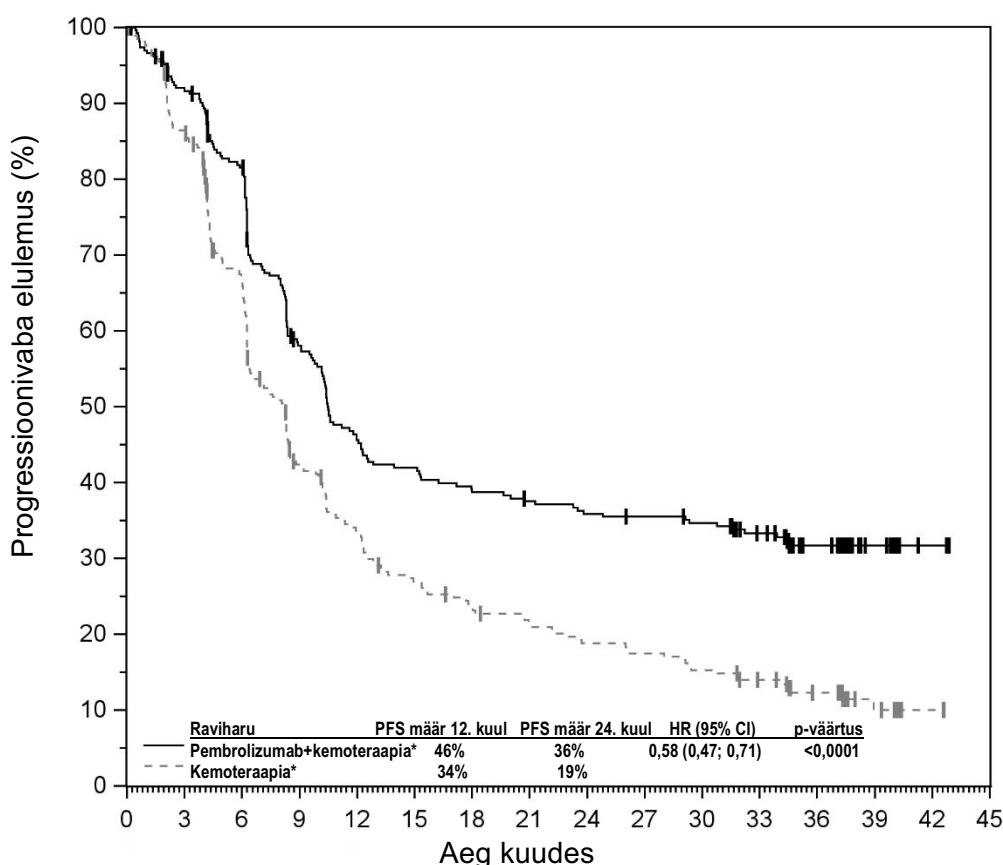


Riskiga patsientide arv

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

* Kemoterapia (paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja karboplatiin) koos bevatsizumabiga või ilma

Joonis 53. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-826 PD-L1 ekspressiooniga (CPS ≥ 1) patsientidel



Riskiga patsientide arv

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

* Kemoterapia (paklitakseel ja tsisplatiin või paklitakseel ja karboplatiin) koos bevatsizumabiga või ilma

Mao või mao-söögitoru ühenduskoha (gastro-oesophageal junction, GEJ) adenokartsinoom KEYNOTE-811: kontrolliga kombinatsioonravi uuring lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga patsientidel, kes ei ole varem ravi saanud

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis trastuzumabi pluss fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava kemoterapiaga hinnati uuringus KEYNOTE-811, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 698-l HER2-positiivse kaugelearenenud mao või GEJ adenokartsinoomiga patsiendil sõltumata PD-L1 ekspressiooni staatusest, kes ei olnud varem saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasisid immunosupressiooni.

Randomiseerimine stratifitseeriti PD-L1 staatuse (CPS ≥ 1 või < 1), kemoterapia raviskeemi (5-FU pluss tsisplatiin [FP] või kapetsitabiin pluss oksaliplatiin [CAPOX])) ja geograafilise piirkonna (Euroopa/Iisrael/Põhja-Ameerika/Austraalia, Aasia või ülejäänud maailm) järgi. Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest ravirühmadest; kõiki uuringuravimeid, välja arvatud suukaudset kapetsitabiini manustati intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel manustatava ravitsükliina:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg esimese infusioonina ja 6 mg/kg järgmiste tsükliate ajal, seejärel uurija valikul kemoterapia kombinatsioon: tsisplatiin 80 mg/m² kuni 6 tsükli ja 5-FU 800 mg/m² ööpäevas 5 päeva (FP) või oksaliplatiin 130 mg/m² kuni 6...8 tsükli ja kapetsitabiin 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva (CAPOX). Pembrolizumabi manustati enne trastuzumabi ja kemoterapiat iga tsükli 1. päeval.

- Platseebo, trastuzumab 8 mg/kg esimese infusioonina ja 6 mg/kg järgmiste tsüklite ajal, seejärel uurija valikul kemoterapia kombinatsioon: tsisplatiin 80 mg/m² kuni 6 tsüklit ja 5-FU 800 mg/m²/ööpäevas 5 päeva (FP) või oksaliplatiin 130 mg/m² kuni 6...8 tsüklit ja kapeptsitabiin 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva (CAPOX). Platseebot manustati enne trastuzumabi ja kemoterapiat iga tsükli 1. päeval.

Ravi pembrolizumabi, trastuzumabi ja kemoterapiaga või platseebo, trastuzumabi ja kemoterapiaga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud. Kasvajastaatust hinnati iga 6 nädala järel.

Kokku 698-st uuringus KEYNOTE-811 randomiseeritud patsiendist 594 patsiendil (85%) olid kasvaja, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 uuringumeetodi PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit alusel. Nende 594 patsiendi, kelle kasvaja ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , raviaelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat (vahemik: 19...85), 43% vanuses 65 või enam aastat; 80% mehed; 63% europiidsest rassist, 33% asiaadid ja 0,7% mustanahalised; 42% ECOG sooritusvõime staatusega 0 ja 58% ECOG sooritusvõime staatusega 1. Üheksakümne kaheksal protsendil patsientidest oli metastaatiline haigus (IV staadium) ja 2%-l oli lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritav haigus. Üheksakümne viiel protsendil (n = 562) olid kasvaja, mis ei olnud MSI H, 1%-l (n = 8) olid kasvaja, mis olid MSI H, ja 4%-l (n = 24) oli staatus teadmata. Kaheksakümmend viis protsenti patsientidest said CAPOX skeemi.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid RECIST 1.1 alusel määratletud ja BICR käigus kinnitatud PFS ning OS. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid RECIST 1.1 alusel määratletud ja BICR käigus kinnitatud ORR ja DoR.

Kogu populatsiooni teise vaheanalüüsi ajal näidati uuringus statistiliselt olulist PFS-i paranemist (HR 0,72; 95% CI 0,60; 0,87; p-väärtus 0,0002) patsientidel, kes randomiseeriti pembrolizumabi ning trastuzumabi ja kemoterapia kombinatsiooni rühma võrreldes platseebo ning trastuzumabi ja kemoterapia kombinatsiooniga. Selle vaheanalüüsi ajal ei esinenud OS-i statistiliselt olulisi erinevusi. Jälgimisaja mediaan oli 15,4 kuud (vahemik: 0,3...41,6 kuud). Esimese vaheanalüüsi ajal, mis viidi läbi esimese 264 üldpopulatsioonis randomiseeritud patsiendiga (133 patsienti pembrolizumabi ja 131 platseebo harus), täheldati ORR-i statistiliselt olulist paranemist (74,4% vs. 51,9%, mis näitab 22,7% ORR-i erinevust [95%CI: 11,2; 33,7]; p-väärtus 0,00006).

Tabelis 52 on kokku võetud põhilised efektiivsustulemused teise vaheanalüüsi ajal eelnevalt määratletud alamrühmas patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , ning PFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 54 ja 55.

Tabel 52. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-811 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab trastuzumab ja kemoteraapia n = 298	Platseebo trastuzumab ja kemoteraapia n = 296
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	199 (67%)	215 (73%)
Mediaan kuudes (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-väärtus†	0,0001	
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	167 (56%)	183 (62%)
Mediaan kuudes (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-väärtus†	0,0143	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR‡% (95% CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Täielik ravivastus	14%	10%
Osaline ravivastus	59%	49%
p-väärtus#	0,00008	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes (vahemik)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% kestusega $\geq$ 6 kuud¶	75%	67%
% kestusega $\geq$ 12 kuud¶	49%	41%

* Põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil

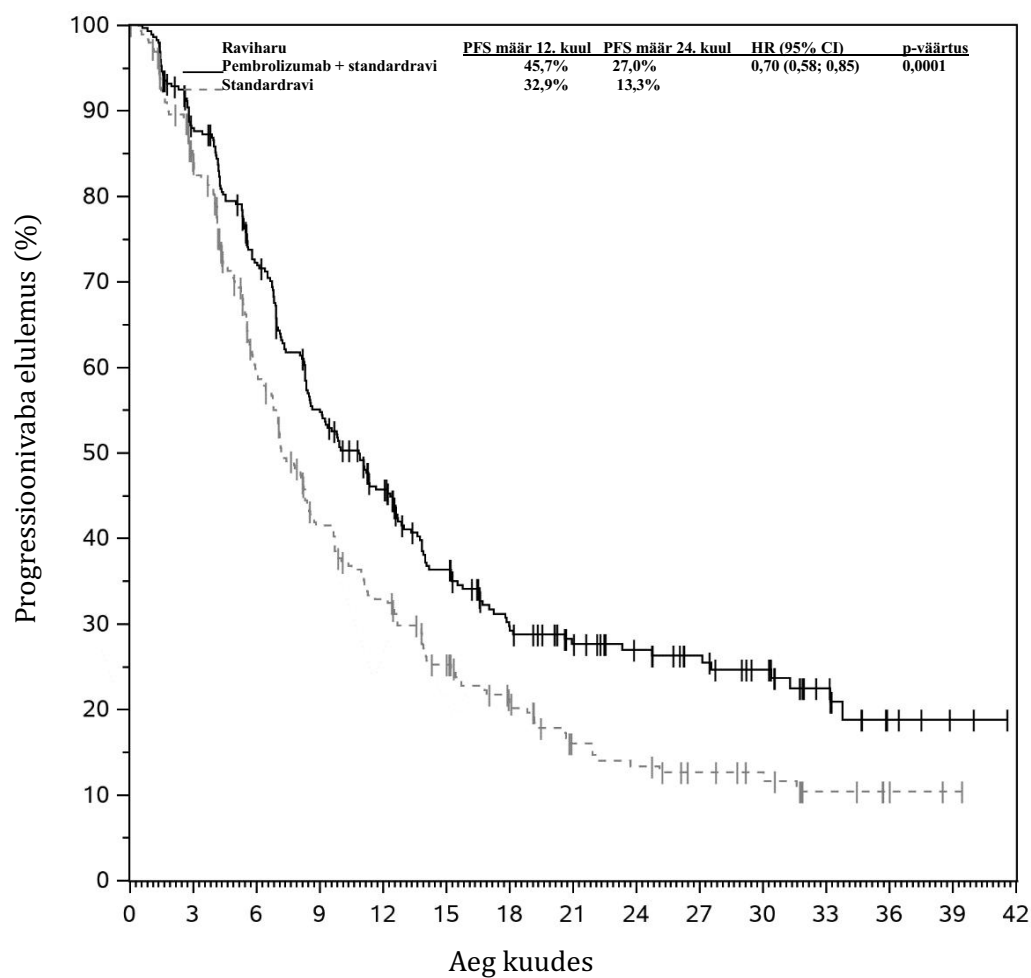
† Nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseerimata logaritmilisel astaktestil; puuduvad ametlikud uuringud patsientidega, kelle kasvaja ekspresseerivad PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

‡ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus on kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

Nominaalne p-väärtus põhineb stratifitseerimata Miettineni ja Nurminen meetodil; puuduvad ametlikud uuringud patsientidega, kelle kasvaja ekspresseerivad PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

¶ Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

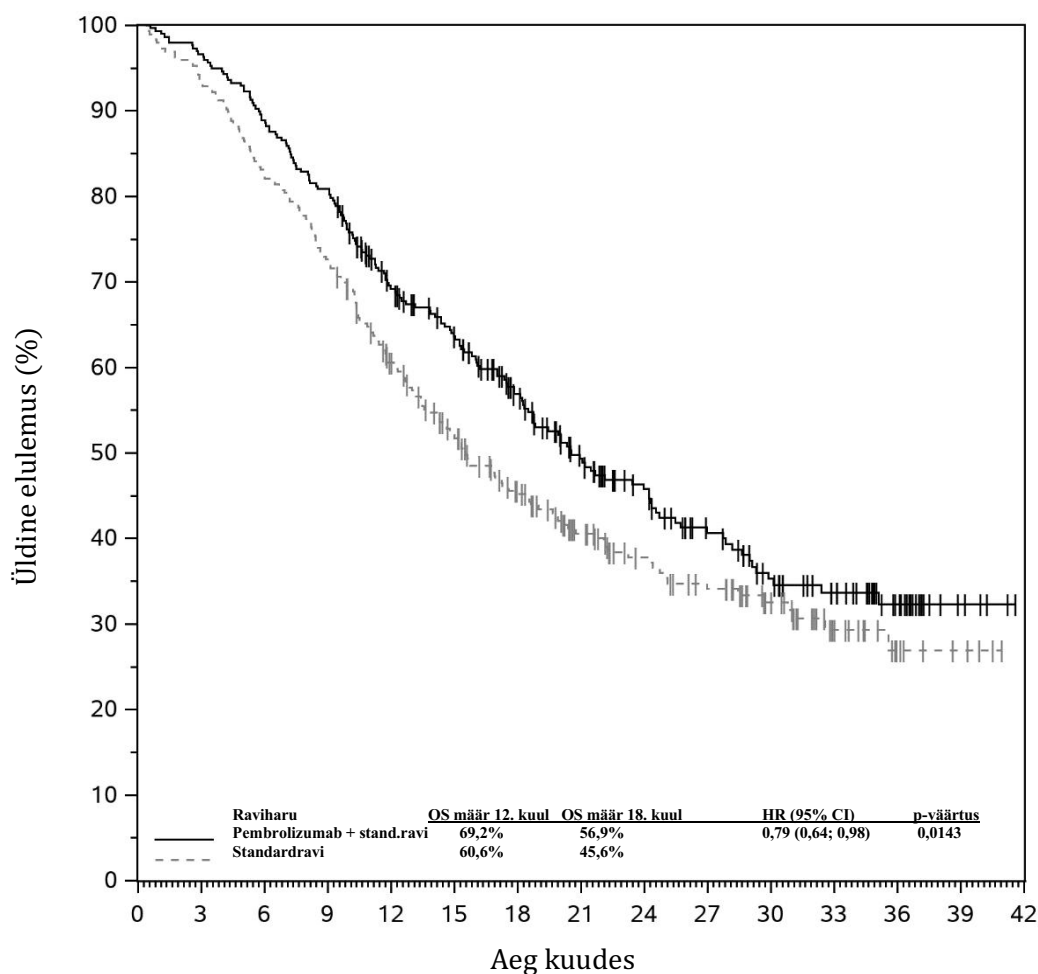
Joonis 54. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-811 PD-L1 ekspressiooniga (CPS ≥ 1) patsientidel



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + standardravi	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
Standardravi	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

Joonis 55. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-811 PD-L1 ekspressiooniga (CPS ≥ 1) patsientidel



Riskiga patsientide arv

Pembrolizumab + stand.ravi	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
Standardravi	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: kontrolliga kombinatsioonravi uuring lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga patsientidel, kes ei ole varem ravi saanud

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava kemoteraapiaga hinnati uuringus KEYNOTE-859, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltprime platseebokontrolliga uuring 1579-l HER2-negatiivse kaugelearenenud mao või GEJ adenokartsinoomiga patsiendil, sõltumata PD-L1 ekspressiooni staatusest, kes ei olnud varem saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi. Eelnev neoadjuvantne ja/või adjuvantne ravi oli lubatud, kui see oli lõppenud vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasis immunosupressiooni, või patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ravi immuunsüsteemi kontrollpunkti inhibiitoritega.

Randomiseerimine stratifitseeriti PD-L1 staatuse (CPS ≥ 1 või < 1), kemoteraapia raviskeemi (5-FU pluss tsisplatiin [FP] või kapetsitabiin pluss oksaliplatiin [CAPOX]) ja geograafilise piirkonna (Euroopa/Iisrael/Põhja-Ameerika/Austraalia, Aasia või ülejäänud maailm) järgi.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest ravirühmadest; kõiki uuringuravimeid, välja arvatud suukaudset kapetsitabiini, manustati intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel manustatava ravitsükliks:

- Pembrolizumab 200 mg, uurija valikul kemoterapia kombinatsioon: tsisplatiin 80 mg/m² ja 5-FU 800 mg/m² ööpäevas 5 päeva (FP) või oksaliplatiin 130 mg/m² ja kapetsitabiin 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva (CAPOX) kuni 35 tsükli. Tsisplatiini või oksaliplatiini ravi kestus võis olla piiratud 6 tsükliga vastavalt kohaliku riigi ravijuhenditele. Pembrolizumabi manustati enne kemoterapiat iga tsükli 1. päeval.
- Platseebo, uurija valikul kemoterapia kombinatsioon: tsisplatiin 80 mg/m² ja 5-FU 800 mg/m² ööpäevas 5 päeva (FP) või oksaliplatiin 130 mg/m² ja kapetsitabiin 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva (CAPOX) kuni 35 tsükli. Tsisplatiini või oksaliplatiini ravi kestus võis olla piiratud 6 tsükliga vastavalt kohaliku riigi ravijuhenditele. Platseebot manustati enne kemoterapiat iga tsükli 1. päeval.

Ravi pembrolizumabi ja kemoterapiaga või platseebo ja kemoterapiaga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud. Kasvajastaatust hinnati iga 6 nädala järel.

Kokku 1579-st uuringus KEYNOTE-859 randomiseeritud patsiendist 1235 patsiendil (78%) olid kasvaja, mis ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 uuringumeetodi PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit alusel. Nende 1235 patsiendi, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 24...86), 40% vanuses 65 või enam aastat; 70,4% mehed; 55,5% europiidsest rassist; 33,1% asiaadid; 36,5% ECOG sooritusvõime staatusega 0 ja 63,5% ECOG sooritusvõime staatusega 1. Üheksakümne kuuel protsendil patsientidest oli metastaatiline haigus (IV staadium) ja 4%-l oli lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritav haigus. Viiel protsendil (n = 66) olid kasvaja, mis olid MSI-H. Kaheksakümmend kuus protsenti patsientidest said CAPOX skeemi.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid RECIST 1.1 alusel määratletud ja BICR käigus kinnitatud PFS, ORR ja DOR.

Uuring näitas statistiliselt olulist OS-i (HR 0,78; 95% CI 0,70; 0,87; p-väärtus < 0,0001), PFS-i (HR 0,76; 95% CI 0,67; 0,85; p-väärtus < 0,0001) ja ORR-i (51% [95% CI 47,7; 54,8] vs. 42% [95% CI 38,5; 45,5]; p-väärtus 0,00009) paranemist patsientidel, kes randomiseeriti üldpopulatsioonist pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni rühma, võrreldes platseebo ja kemoterapia kombinatsiooniga. Jälgimisaja mediaan oli 12 kuud (vahemik: 0,1...45,9 kuud). Tabelis 53 on kokku võetud põhilised efektiivsustulemused eelnevalt määratletud alamrühmas patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , ning OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 56 ja 57.

Tabel 53. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-859 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 (CPS $\geq$ 1)

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab, fluoropürimidiini ja plaatinat sisaldav kemoteraapia n = 618	Platseebo, fluoropürimidiini ja plaatinat sisaldav kemoteraapia n = 617
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	464 (75%)	526 (85%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Riskitiheduste suhe† (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-väärtus‡	< 0,0001	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	443 (72%)	483 (78%)
Mediaan kuudes* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Riskitiheduste suhe† (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-väärtus‡	< 0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR§ (95% CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Täielik ravivastus	10%	6%
Osaline ravivastus	42%	37%
p-väärtus¶	0,00041	
Ravivastuse kestus		
Mediaan kuudes* (vahemik)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% kestusega $\geq$ 12 kuud*	41%	26%

* Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

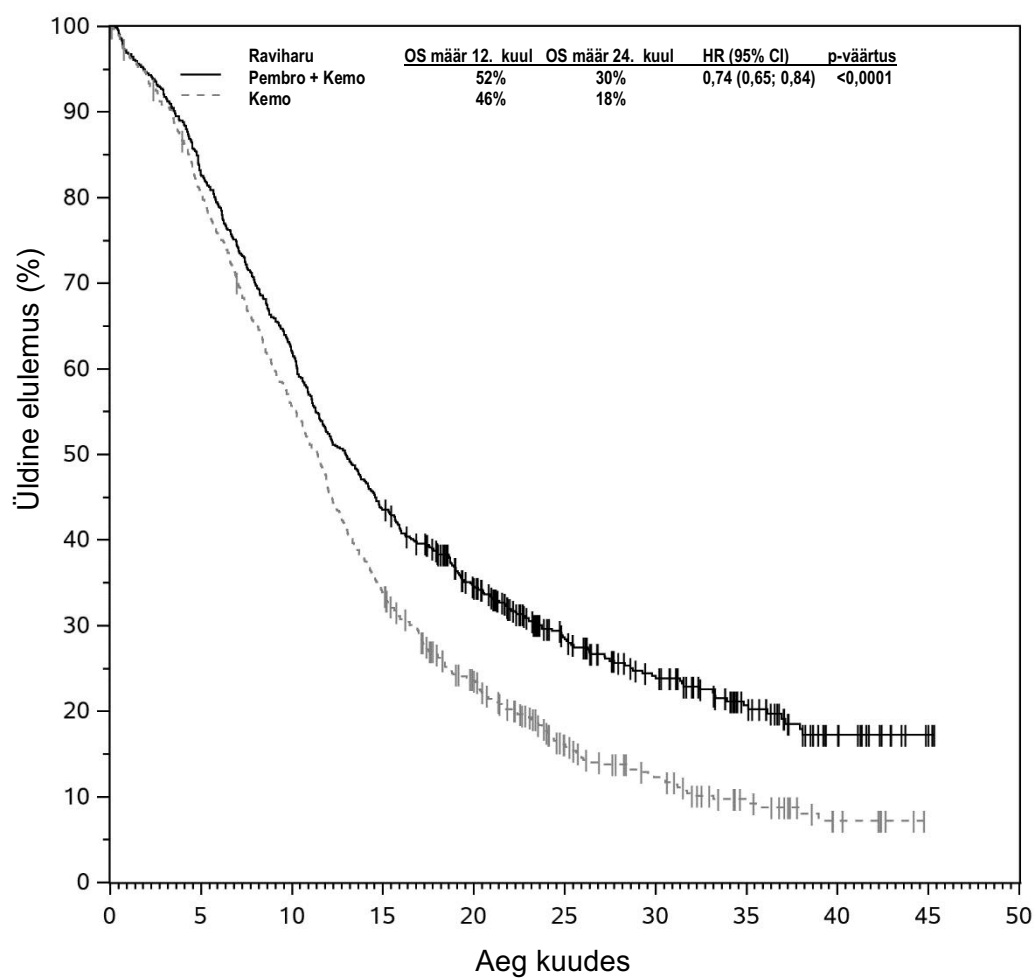
† Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

‡ Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

§ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus on kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

¶ Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodil

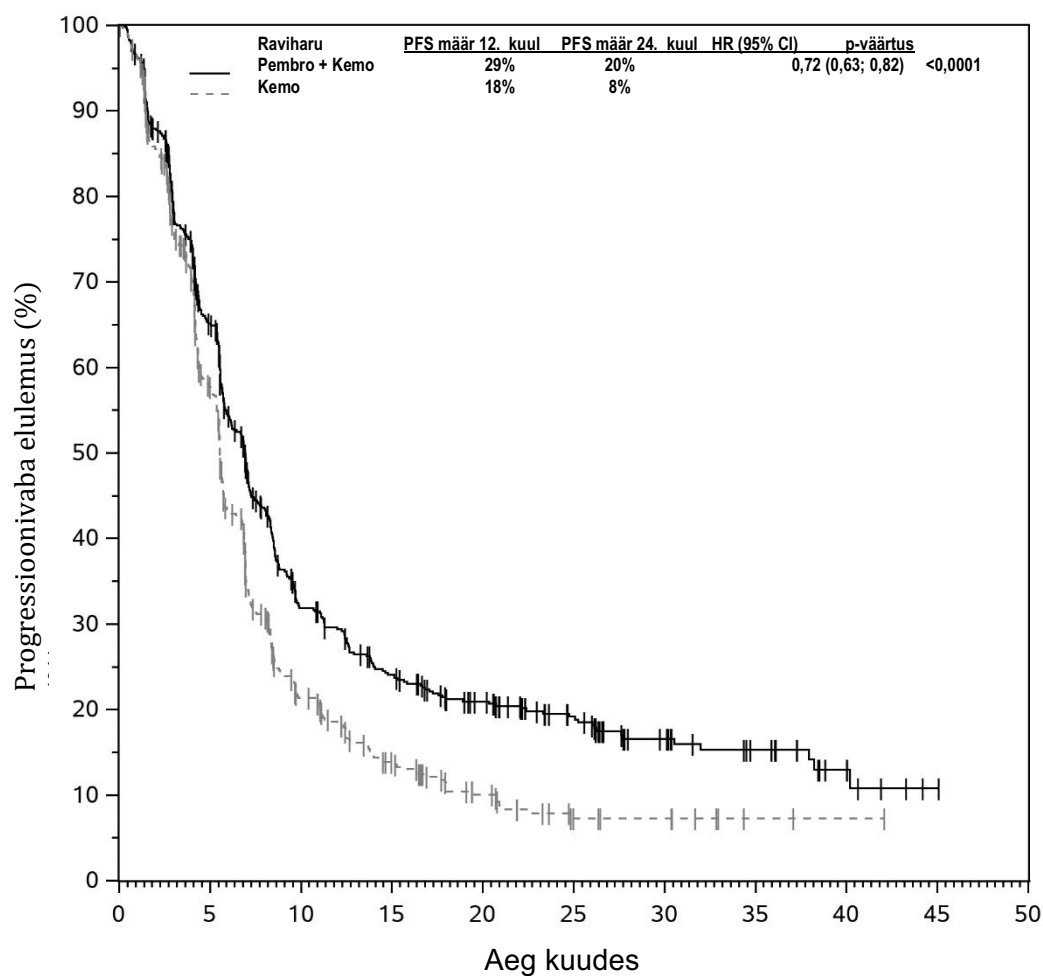
**Joonis 56. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus
KEYNOTE-859 PD-L1 ekspressiooniga (CPS ≥ 1) patsientidel**



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 57. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-859 PD-L1 ekspressiooniga (CPS ≥ 1) patsientidel



Riskiga patsientide arv

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

Uuringus KEYNOTE-859 viidi läbi analüüs patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 1 kuni < 10 või CPS ≥ 10 mõlemas raviharus (vt tabel 54).

Tabel 54. Efektiivsustulemused vastavalt PD-L1 ekspresseerimisele uuringus KEYNOTE-859

Tulemus-näitaja	Pembrolizumabi kombinatsioonravi n = 337	Kemoterapia n = 345	Pembrolizumabi kombinatsioonravi n = 279	Kemoterapia n = 272
	CPS ≥ 1 kuni < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
PFS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (95% CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga) põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil

† Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga) põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

§ Ravivastus: parim objektiivne ravivastus on kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

Sapiteede kartsinoom

KEYNOTE-966: kontrolliga kombinatsioonravi uuring lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise BTC-ga patsientidel

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga hinnati uuringus KEYNOTE-966, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 1069-l lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise BTC-ga patsiendil, kes ei olnud varem saanud kaugelearenenud haiguse süsteemset ravi. Patsiendid kaasati sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest. Patsientide kaasamise kriteeriumiks olid aktsepteeritav seerumi bilirubiinisaldus ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ või direkte bilirubiin $\leq \text{ULN}$ osalejatel, kelle üldbilirubiini sisaldus oli $> 1,5 \times \text{ULN}$) ja mis tahes kliiniliselt olulise sapiobstruktsiooni lahenedamine enne randomiseerimist. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasis immunosupressiooni. Randomiseerimine stratifitseeriti geograafilise piirkonna (Aasia või mitte-Aasia), lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse ning lähtekoha (sapipõis, intra- või ekstrahepaatiline kolangiokartsinoom) järgi.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte kahest järgmisest ravirühmast:

- Pembrolizumab 200 mg 1. päeval pluss gemtsitabiin 1000 mg/m² ja tsisplatiin 25 mg/m² 1. päeval ja 8. päeval iga 3 nädala järel
- Platseebo 1. päeval pluss gemtsitabiin 1000 mg/m² ja tsisplatiin 25 mg/m² 1. päeval ja 8. päeval iga 3 nädala järel

Kõiki uuringuravimeid manustati intravenoosse infusiooni teel. Ravi jätkati kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini. Pembrolizumabi rühmas jätkati ravi maksimaalselt 35 tsüklit ehk ligikaudu 24 kuud. Tsisplatiini puhul oli lubatud manustada maksimaalselt 8 ravitsüklit ning gemtsitabiini puhul oli lubatud jätkata ravi pärast 8. tsüklit. Kasvajastaatust hinnati enne ravi alustamist ja seejärel iga 6 nädala järel kuni 54. nädalani ning edaspidi iga 12 nädala järel.

Uuringupopulatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 23 kuni 85), 47% vanuses 65 aastat või vanemad; 52% mehed; 49% europiidsest rassist, 46% aasia päritolu; 46% ECOG sooritusvõime staatusega 0 ja 54% ECOG sooritusvõime staatusega 1; 31%-l patsientidest oli anamneesis B-hepatiidi infektsioon ja 3%-l oli anamneesis C-hepatiidi infektsioon.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS ja teised efektiivsuse mõõdikud olid PFS, ORR ja DOR hinnatuna RECIST 1.1 alusel BICR käigus. Uuringus näidati statistiliselt olulist OS-i paranemist lõpliku analüüsi ajal pembrolizumabi ja kemoteeraapia kombinatsioonravi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseebo ja kemoteeraapia kombinatsiooniga. Tabelis 55 on kokku võetud põhilised efektiivsuse mõõdikud ning joonistel 58 ja 59 on kujutatud PFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad lõpliku analüüsi alusel jälgimisperioodi mediaaniga 11,6 kuud (vahemik: 0,2 kuni 37,5 kuud).

Tabel 55. Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-966

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel ja gemtsitabiin/tsisplatiin n = 533	Platseebo ja gemtsitabiin/tsisplatiin n = 536
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	414 (78%)	443 (83%)
Mediaan kuudes (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-väärtus†	0,0034	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	428 (80%)	448 (84%)
Mediaan kuudes (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-väärtus‡	0,0171	
Objektiivne ravivastuse määr		
ORR% (95% CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)

Täielik ravivastus	2,6%	1,7%
Osaline ravivastus	26,6%	26,7%
p-väärtus ^a	0,3610	
Ravivastuse kestus^{§, ¶}		
Mediaan kuudes (vahemik)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% kestusega ≥ 6 kuud [¶]	65%	55%
% kestusega ≥ 12 kuud [¶]	38%	27%

* Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

† Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil. OS-i tulemus vastas eelnevalt määratletud ühepoolsele olulisuse tasemele 0,0200

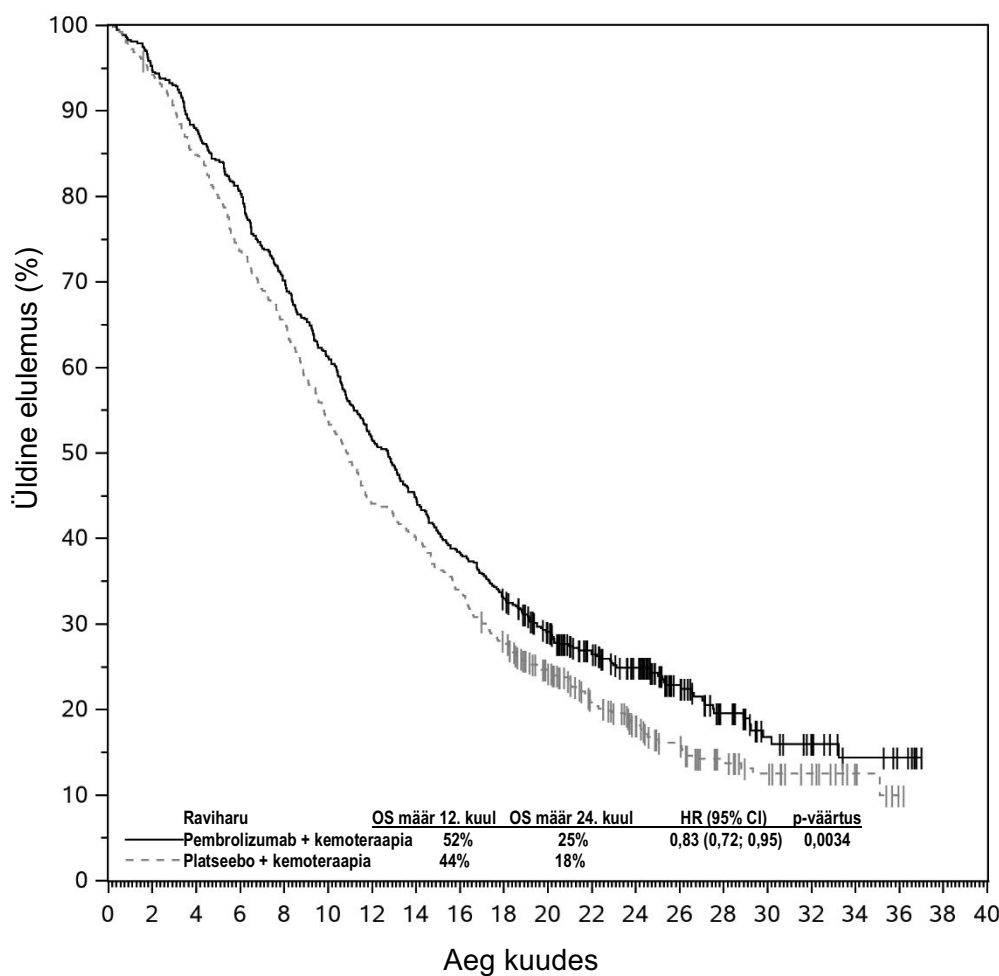
‡ Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil. PFS-i tulemus ei vastanud eelnevalt määratletud ühepoolsele olulisuse tasemele 0,0125

^a Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodil. ORR-i tulemus ei vastanud eelnevalt määratletud ühepoolsele olulisuse tasemele 0,0125

[§] Põhineb objektiivse ravivastusega patsientidel, kellel oli kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus

[¶] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonil

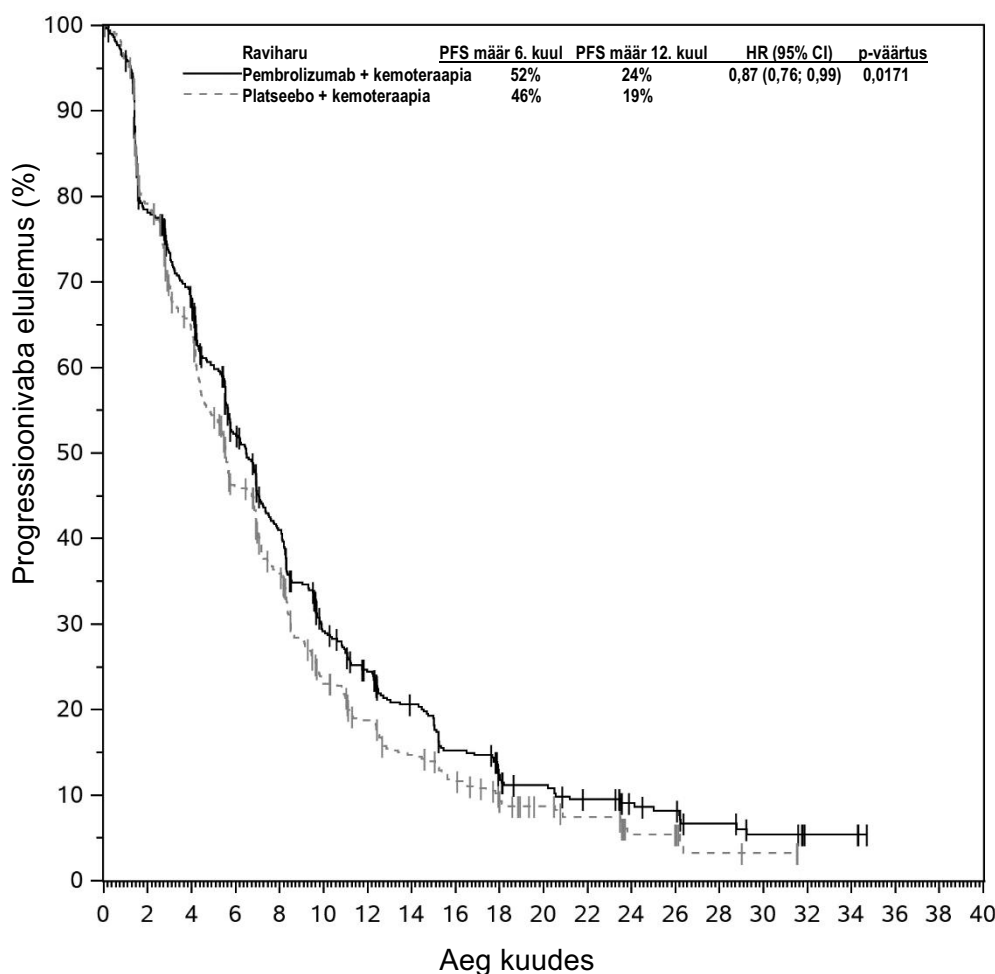
Joonis 58. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-966 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Joonis 59. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-966 (ravikavatsuslik populatsioon)



Riskiga patsientide arv

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

Eakad

Pembrolizumabi monoterapia korral ei täheldatud üldiselt erinevusi ohutuses ≥ 75 -aastastel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Põhinedes ≥ 75 -aastastelt patsientidelt saadud piiratud ohutusandmetel, on pembrolizumabi taluvus manustamisel kombinatsioonis kemoterapiaga ≥ 75 -aastastel patsientidel väiksem võrreldes nooremate patsientidega. ≥ 75 -aastaste patsientide efektiivsusandmeid iga näidustuse puhul vt palun vastavatest lõikudest.

Lapsed

Subkutaanne ravimvorm

Lastel ei ole eesmärgipäraseid uuringuid pembrolizumabi süstelahusega läbi viidud.

Intravenoosne ravimvorm

Uuringus KEYNOTE-051 said 161 last (62 last vanuses 9 kuud kuni vähem kui 12 aastat ja 99 noorukit vanuses 12 aastat kuni 17 aastat), kellel oli kauglearenenud melanoom või PD-L1 positiivne kauglearenenud, retsidiveerunud või refraktaarne soliidtuumor või lümfoom, intravenooset pembrolizumabi annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Kõik patsiendid said mediaanselt 4 pembrolizumabi annust (vahemik: 1...35 annust), neist 138 patsienti (85,7%) said 2 või rohkem pembrolizumabi annust. Uuringusse kaasatud patsientidel esines 28 kasvajatüüpi põhidiagnooside järgi. Kõige sagedamad kasvajatüübid olid histoloogia alusel Hodgkini lümfoom (13,7%), multiformne glioblastoom (9,3%), neuroblastoom (6,2%), osteosarkoom (6,2%) ja melanoom (5,6%). 161 patsiendist 137-l oli kaasamisel soliidtuumor, 22-l Hodgkini lümfoom ja 2-l

teised lümfoomid. Soliidtuumorite ja teiste lümfoomidega patsientidel oli ORR 5,8%, ühelgi patsiendil ei olnud täielikku ravivastust ja 8 patsiendil (5,8%) oli osaline ravivastus. Hodgkini lümfoomi rühma 11...17-aastastel patsientidel ($n = 22$) olid ravieelsed näitajad järgmised: vanuse mediaan 15 aastat; 64% meessoost; 68% valgest rassist; 77%-l Lansky/Karnofsky skaala skoor 90...100 ja 23%-l 70...80. Kaheksakümmend kuus protsenti oli varem saanud kahe või enama rea ravi ja 64%-l oli haiguse 3. või kõrgem staadium. Neil cHL-ga lastel oli BICR käigus vastavalt IWG 2007 kriteeriumitele hinnatud ORR 54,5%, 1 patsiendil (4,5%) oli täielik ravivastus ja 11 patsiendil (50,0%) oli osaline ravivastus ning Lugano 2014 kriteeriumite alusel hinnatud ORR oli 63,6%, 4 patsiendil (18,2%) oli täielik ravivastus ja 10 patsiendil (45,5%) oli osaline ravivastus. Melanoomiga noorukite kliiniliste uuringute andmed on väga piiratud ja efektiivsuse hindamiseks ekstrapoleeriti täiskasvanute andmeid. Viiest kaugelearenenud melanoomiga noorukist, keda raviti uuringus KEYNOTE-051, ei esinenud ühelgi patsiendil täielikku ega osalist ravivastust ning stabiilne haigus oli ühel patsiendil.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada pembrolizumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste või mitme alarühma kohta Hodgkini lümfoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pembrolizumabi farmakokineetikat uuriti erinevat tüüpi kasvajatega patsientidel, kes said ravi subkutaanse pembrolizumabiga (395 mg iga 3 nädala järel või 790 mg iga 6 nädala järel) või intravenoosse pembrolizumabiga (400 mg iga 6 nädala järel) kas monoterapiana või kombinatsioonravi koosseisus. Erinevate näidustuste ja manustamisteede lõikes puudusid kliiniliselt olulised erinevused pembrolizumabi farmakokineetikas.

Pembrolizumabi tasakaaluseisundi kontsentratsioonid saabusid 16 nädalaga. Süsteemse kumulatsiooni määr oli 1,6-kordne pärast subkutaanse pembrolizumabi manustamist annuses 790 mg iga 6 nädala järel ja 2,5-kordne pärast subkutaanse pembrolizumabi manustamist annuses 395 mg iga 3 nädala järel.

Pembrolizumabi mudelipõhine ekspositsioon pärast subkutaanset manustamist iga 6 nädala järel oli samaväärne intravenoosse manustamisega iga 6 nädala järel, geomeetrilise keskmise suhtega (*geometric mean ratio*, GMR) 1,14 (96% CI: 1,06; 1,22) 1. tsükli $AUC_{0...6 \text{ nd}}$ puhul ja 1,67 (94% CI: 1,52; 1,84) 3. tsükli C_{trough} puhul (st tasakaaluseisundis).

Subkutaansele manustamisele järgnenud tasakaaluseisundis olid geomeetriline keskmine pembrolizumabi mudelil põhinev $AUC_{0...6 \text{ nd}}$ 2798 $\mu\text{g}\cdot\text{päev}/\text{ml}$ iga 6 nädala järel annustamise puhul ja pembrolizumabi mudelil põhinev $AUC_{0...3 \text{ nd}}$ oli 1343 $\mu\text{g}\cdot\text{päev}/\text{ml}$ iga 3 nädala järel annustamise puhul. Pembrolizumabi C_{trough} oli 39,2 $\mu\text{g}\cdot\text{päev}/\text{ml}$ iga 6 nädala järel annustamise puhul ja 49,0 $\mu\text{g}\cdot\text{päev}/\text{ml}$ iga 3 nädala järel annustamise puhul.

Imendumine

Pembrolizumabi keskmine biosaadavus (CV %) pärast pembrolizumabi suukaudset manustamist on ligikaudu 60% (14%). Aja mediaan pembrolizumabi maksimaalse kontsentratsioonini seerumis (T_{max}) on ligikaudu 4 päeva (vahemik 1 kuni 35 päeva). Tasakaaluseisundis on pembrolizumabi keskmine C_{max} 99,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ subkutaanse pembrolizumabiga annuses 790 mg iga 6 nädala järel ja 76,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ subkutaanse pembrolizumabiga annuses 395 mg iga 3 nädala järel.

Jaotumine

Kooskõlas piiratud ekstravaskulaarse jaotumisega on pembrolizumabi jaotusruumala tasakaaluseisundis väike (ligikaudu 6,0 l; variatsioonikoefitsient (CV) 20%). Nagu on oodata antikeha puhul, ei seonu pembrolizumab spetsiifiliselt plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Pembrolizumab kataboliseerub mittespetsiifiliste radade kaudu, kliirensis metabolism ei osale.

Eritumine

Pembrolizumabi kliirens on ligikaudu 23% väiksem (geomeetriline keskmine, 195 ml/ööpäevas [CV%: 40%]) pärast maksimaalse muutuse saavutamist tasakaaluseisundis võrreldes esimese annusega (252 ml/ööpäevas [CV%: 37%]); seda kliirensi vähenemist aja jooksul ei peeta kliiniliselt oluliseks. Terminaalse poolväärtusaja geomeetriline keskmine väärtus (CV%) tasakaaluseisundis on 22 päeva (32%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Intravenoosse pembrolizumabi ekspositsioon väljendatuna maksimaalse kontsentratsioonina (C_{max}) või kontsentratsioonikõvera aluse pindalana (AUC) suurenes efektiivses annusevahemikus proportsionaalselt annusega. Pembrolizumabi tasakaaluseisundi kontsentratsioon saabus 16 nädala jooksul ravimi korduval manustamisel iga 3 nädala järel raviskeemi alusel. Süsteemne kuhjumine oli 2,1-kordne. Intravenoosse pembrolizumabi tasakaaluseisundi minimaalsete manustamiselsete kontsentratsioonide (C_{trough}) mediaanid olid ligikaudu 22 µg/ml annusega 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel ja 29 µg/ml annusega 200 mg iga 3 nädala järel. Intravenoosse pembrolizumabi annusega 2 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel oli kontsentratsioonikõvera aluse pindala mediaan tasakaaluseisundis 3 nädala jooksul ($AUC_{0...3 \text{ nädalat}}$) 794 µg•ööpäevas/ml ja annusega 200 mg iga 3 nädala järel 1053 µg•ööpäevas/ml.

Pärast pembrolizumabi intravenooset manustamist annuses 200 mg iga 3 nädala järel cHL patsientidele leiti, et C_{trough} väärtuse mediaan tasakaaluseisundis oli kuni 40% kõrgem võrreldes sellega, mida täheldati teist tüüpi kasvajat ravimisel sama annusega; minimaalsete manustamiselsete kontsentratsioonide vahemik jäi siiski samaks. C_{max} mediaanväärtustes cHL ja teiste kasvajatüüpide puhul märkimisväärsed erinevusi ei esinenud. Tuginedes intravenoosse pembrolizumabi olemasolevatele ohutusandmetele cHL ja teiste kasvajatüüpide korral, ei oma need erinevused kliinilist tähtsust.

Patsientide erirühmad

Patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsides hinnati erinevate kaasmuutujate mõju pembrolizumabi farmakokineetikale. Järgmistel teguritel puudus kliiniliselt oluline mõju pembrolizumabi imendumisele pärast KEYTRUDA süstelahuse subkutaanselt manustamist: vanus, sugu, kehakaal (vahemik: 37 kg kuni 144 kg), kasvaja tüüp, rass ja süsteukoht (reis või kõht). Intravenoosse pembrolizumabi populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei olnud järgmistel teguritel kliiniliselt olulist mõju pembrolizumabi kliirensile: vanus (vahemik: 15...94 aastat), sugu, rass, kerge või mõõdukas neerukahjustus, kerge või mõõdukas maksakahjustus ja kasvaja koormus. Kehakaalu seos kliirensiga toetab pembrolizumabi kasutamist fikseeritud annuses.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju pembrolizumabi kliirensile hinnati patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsides kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Kerge või mõõduka neerukahjustuse ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide pembrolizumabi kliirensis ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole pembrolizumabi uuritud (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju pembrolizumabi kliirensile hinnati patsiendirühmade farmakokineetilistes analüüsides kerge ja mõõduka maksakahjustusega (määratletud USA Riikliku Vähiinstituudi maksafunktsiooni häirete kriteeriumite alusel) patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Kerge või mõõduka maksakahjustuse ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide pembrolizumabi kliirensis ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole pembrolizumabi uuritud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Intravenoosne ravimvorm

Pembrolizumabi ohutust hinnati 1-kuulises ja 6-kuulises korduvtoksilisuse uuringus *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati intravenoosselt annuseid 6, 40 või 200 mg/kg kehakaalu kohta üks kord

nädalas 1-kuulises uuringus ja üks kord iga kahe nädala järel 6-kuulises uuringus, millele järgnes 4-kuuline ravivaba periood. Olulisi toksilisi toimeid ei täheldatud ja mittetäheldatav kahjuliku toime tase oli mõlemas uuringus ≥ 200 mg/kg kehakaalu kohta, mis andis vastavalt 19-kordse ja 94-kordse inimese ekspositsiooni annuste korral 10 mg/kg kehakaalu kohta ja 2 mg/kg kehakaalu kohta. NOAEL ületas 74-kordselt inimese ekspositsiooni annuse 200 mg korral.

Pembrolizumabiga ei ole loomadel reproduktsooniuuringuid läbi viidud. Arvatakse, et PD-1/PD-L1 rada osaleb loote suhtes tolerantsuse säilitamisel kogu raseduse jooksul. Raseduse hiiremodelites on näidatud, et PD-L1 signaaliülekanne blokeerimine on katkestanud tolerantsuse loote suhtes, mille tagajärjel on suurenenud loote kaotused.

Pembrolizumabiga ei ole fertiilsusuuringuid loomadel läbi viidud. 1-kuulises ja 6-kuulises korduvtoksilise uuringutes ahvidel ei olnud märkimisväärsed toimeid emaste ega isaste ahvide reproduktiivorganitele, kuid paljud loomad nendes uuringutes ei olnud suguküpsed.

Subkutaanne ravimvorm

Pärast rekombinantse alfa-berahüaluronidaasi korduvat subkutaanset manustamist ei tuvastatud rottidel, küülikutel ega makaakidel inimese jaoks asjakohaseid ohtusid. Pembrolizumabi (50 mg/kg) korduv subkutaanne manustamine koos rekombinantse alfa-berahüaluronidaasiga (574 Ü/kg) oli hästi talutav makaakidega tehtud paikse taluvuse uuringus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rekombinantne alfaberahüaluronidaas
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Metioniin
Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
2 aastat.

Ettevalmistatud süstal

KEYTRUDA süstelahuse kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus kohe pärast viaali sisu süstlasse tõmbamist on tõestatud kuni 30 päeva temperatuuril 2 °C kuni 8 °C (valguse eest kaitstult) ja kuni 24 tundi toatemperatuuril (toavalguses).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe ära kasutada, kui see on viaalist süstlasse tõmmatud. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 8 tundi toatemperatuuril või 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. 24-tunnine periood võib sisaldada kuni 8 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C) säilitamist. Ravim tuleb hävitada, kui säilitusaeg ületab need piirid. Külmkapis hoitud täidetud süstlal tuleb enne manustamist lasta soojeneda toatemperatuurini vähemalt 30 minuti jooksul. Täidetud süstlal ei tohi lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast süstla ettevalmistamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

KEYTRUDA 395 mg süstelahus

2,4 ml lahust I tüüpi klaasist viaalis, millel on hall klorobutüülist punnkork ja alumiinumsulgur koos kollast värvi eemaldatava kattega, sisaldab 395 mg pembrolizumabi.

KEYTRUDA 790 mg süstelahus

4,8 ml lahust I tüüpi klaasist viaalis, millel on hall klorobutüülist punnkork ja alumiinumsulgur koos helerohest värvi eemaldatava kattega, sisaldab 790 mg pembrolizumabi.

Üks karp sisaldab ühte viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevalmistamine ja manustamine

KEYTRUDA süstelahust tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

KEYTRUDA süstelahus on kasutamiseks valmis. Ärge lahjendage KEYTRUDA süstelahust.

Ärge loksutage viaali.

Süstla ettevalmistamine

- Laske KEYTRUDA süstelahuse viaalil soojeneda toatemperatuurini vähemalt 30 minuti jooksul.
- Enne manustamiseks ettevalmistamist võib läbitorkamata viaal olla külmikust väljas (temperatuuril kuni 25 °C) kuni 24 tundi.
- Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et ei esineks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. KEYTRUDA süstelahus on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus. Nähtavate osakeste esinemisel tuleb viaal ära visata.
- KEYTRUDA süstelahus sobib kasutamiseks polüpropüleenist ja polükarbonaadist süstlamaterjalide ning roostevabast terasest ülekande- ja süstenõeltega.
- Tõmmake vajalik maht, mis vastab soovitatavale annusele (kas 2,4 ml (395 mg) või 4,8 ml (790 mg)), steriilse ülekandenõela (soovitatav 18...21G) abil steriilsesse süstlasse. Et vältida nõela ummistumist, vahetada nõel 25...30G 13 mm hüpodermilise süstenõela vastu vahetult enne subkutaanset süstet.

Ettevalmistatud süstla säilitamine

- Ravimpreparaat ei sisalda säilitusaineid ja tuleb ära kasutada kohe pärast viaalist välja tõmbamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, tuleb KEYTRUDA süstelahust sisaldavat süstalt säilitada koos ülekandenõelaga, millele on pandud kork (ettevalmistatud süstla säilitamisaega vt lõik 6.3).
- Külmkapis säilitamisel tuleb täidetud süstlal enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini vähemalt 30 minuti jooksul.
- Täidetud süstlal ei tohi lasta külmuda.

Manustamine

- Süstige KEYTRUDA süstelahus reie või kõhu subkutaansesse koesse, vältides 5 cm laiust ala naba ümbruses. Ravimit ei tohi süstida kohtadesse, kus nahk on kahjustatud, haavanditega, verevalumitega, armistunud, ketendav või punaste laikudega.
 - Süstige üks 2,4 ml annus KEYTRUDA süstelahust (395 mg) subkutaanselt iga 3 nädala järel 1 minuti jooksul.
 - Süstige üks 4,8 ml annus KEYTRUDA süstelahust (790 mg) subkutaanselt iga 6 nädala järel 2 minuti jooksul.
- Iga järgmise süste puhul tuleb süstekohti vahetada.
- Ravi ajal KEYTRUDA süstelahusega ärge manustage teisi subkutaanseid ravimpreparaate KEYTRUDA süstelahusega samasse kohta.
- KEYTRUDA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali alles jäänud ravim tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1024/004
EU/1/15/1024/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuli 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. märts 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

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

MSD Biotech B.V.
Vollenhovermeer 2
5347 JV Oss
Holland

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)
6701 Kaiser Drive
Fremont, California 94555
USA

MSD International GmbH (DUB)
Drynam Road
Swords, Dublin K67 P263
Iirimaa

Samsung Biologics Co., Ltd (SBL)
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, Lõuna-Korea 21987

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne KEYTRUDA turuletulekut peab igas liikmesriigis müügiloa hoidja leppima riikliku pädeva asutusega kokku koolitusprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, jaotusmeetodid ning programmi mis tahes teised aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on tõsta patsientide ja/või nende hooldajate teadlikkust võimalike immuunvahendatud kõrvaltoimete varase äratundmise/tuvastamise jaoks olulistest nähtudest ja sümptomitest.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus KEYTRUDA on turul, on kõik eeldatavalt KEYTRUDA ravi määravad tervishoiutöötajad ja ravi saavad patsiendid/hooldajad saanud/neile on kättesaadav patsiendi koolitusmaterjal.

Patsiendi koolitusmaterjal peab sisaldama:

- patsiendi kaarti.

Patsiendi kaart peab sisaldama järgmisi peamisi osasid:

- immuunvahendatud kõrvaltoimete peamiste nähtude või sümptomite kirjeldus ja olulisus sümptomite ilmnemisel otsekohe oma raviarsti teavitada;
- olulisus mitte püüda mis tahes sümptomeid ise ravida ilma eelnevalt oma tervishoiutöötajaga nõu pidamata;
- olulisus patsiendi kaarti kogu aeg kaasas kanda, näidata seda kõikidel visiitidel ravi mitte määranud tervishoiutöötajate juurde (näiteks erakorralise meditsiiniabi osutajad).

Kaardil on patsientidele meeldetuletus peamiste sümptomite kohta, millest on vaja otsekohe teavitada arsti/meditsiiniõde. Sellel on ka raviarsti kontaktandmed ja teave teistele arstidele, et patsient saab ravi pembrolizumabiga.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
1. Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: müügiloa hoidja peab esitama lõpliku uuringuaruande uuringu P204 kohta: III faasi randomiseeritud avatud kliiniline uuring võrdlemaks pembrolizumabi ja brentuksimabvedotiini retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomiga isikutel – lõplik uuringuaruanne	IV kvartal 2026
2. Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: müügiloa hoidja peab esitama lõpliku uuringuraporti RFS/DMFS ja OS andmetest uuringus KN054: pembrolizumabi III faasi kliiniline uuring (MK-3475 kõrgriskiga III astme melanoomi täieliku reseksiooni läbinud isikutel) – lõplik uuringuraport	IV kvartal 2027
3. Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: et täiendavalt kirjeldada pembrolizumabi efektiivsust adjuvantravis IIB või IIC staadiumi melanoomiga täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel, peab müügiloa hoidja esitama protokoll järgi määratletud OS-i vaheanalüüsi uuringust KNT716, mis on pembrolizumabi (MK 3475) III faasi kliiniline uuring täielikult resetseeritud suure riskiga II staadiumi melanoomiga patsientidel – kliinilise uuringu aruanne	IV kvartal 2028
4. Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: et täiendavalt kirjeldada Keytruda efektiivsust adjuvantravis mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanutel, kellel on suur risk kasvaja retsidiiviks, peab müügiloa hoidja esitama uuringu KEYNOTE-091 OS-i lõpliku analüüsi tulemused. Müügiloa hoidja peab esitama ajakohastatud andmed ravi kohta pärast progresseerumist, eeskätt anti-PD(L)1 omastamise ja aktiivsuse kohta eelnevalt pembrolizumabi adjuvantravi saanud patsientidel – lõplik uuringuaruanne	III kvartal 2026

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP – 1 VIAALIGA PAKEND**
VÄLISKARP – 2 VIAALIGA PAKEND**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

KEYTRUDA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 4 ml kontsentraadi viaal sisaldab 100 mg pembrolizumabi. Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg pembrolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal
2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Lahjendatud lahust võib hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 7 päeva.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1024/002 (1 viaal)
EU/1/15/1024/003 (2 viaali)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

KEYTRUDA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – 1 VIAALIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KEYTRUDA 395 mg süstelahus
pembrolizumab
pembrolizumabum
395 mg/2,4 ml

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 2,4 ml viaal sisaldab 395 mg pembrolizumabi. Üks ml süstelahust sisaldab 165 mg pembrolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: rekombinantne alfaberahüaluronidaas, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1024/004 (1 viaal)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

KEYTRUDA 395 mg süstevedelik
pembrolizumab
pembrolizumabum
395 mg/2,4 ml
subkutaanne
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – 1 VIAALIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KEYTRUDA 790 mg süstelahus
pembrolizumab
pembrolizumabum
790 mg/4,8 ml

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 4,8 ml viaal sisaldab 790 mg pembrolizumabi. Üks ml süstelahust sisaldab 165 mg pembrolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: rekombinantne berahüaluronidaas alfa, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1024/005 (1 viaal)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

KEYTRUDA 790 mg süstevedelik
pembrolizumab
pembrolizumabum
790 mg/4,8 ml
subkutaanne
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

KEYTRUDA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat pembrolizumab

Enne kui teile ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Oluline on kanda kaarti ravi ajal kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on KEYTRUDA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse
3. Kuidas teile KEYTRUDAt manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KEYTRUDAt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KEYTRUDA ja milleks seda kasutatakse

KEYTRUDA sisaldab toimeainena pembrolizumabi, mis on monoklonaalne antikeha. KEYTRUDA aitab teie immuunsüsteemil teie vähiga võidelda.

KEYTRUDAt kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- teatud tüüpi nahavähk (nimetatakse melanoomiks)
- teatud tüüpi kopsuvähk (nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks)
- teatud tüüpi kopsukelmet ja rindkereseina haarav vähk (nimetatakse pahaloomuliseks pleura mesoteliomiks)
- teatud tüüpi vähk (nimetatakse klassikaliseks Hodgkini lümfoomiks)
- teatud tüüpi kusepõie vähk (nimetatakse uroteliaalseks kartsinoomiks)
- teatud tüüpi pea- ja kaelapiirkonna vähk (nimetatakse pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiks)
- teatud tüüpi neeruvähk (nimetatakse neerurakk-kartsinoomiks)
- teatud tüüpi vähk, mille puhul on kindlaks tehtud mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsus (MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsus (dMMR) käärsooles või pärasooles (nimetatakse kolorektaalvähiks), emakas (nimetatakse endomeetriumi vähiks), maos (nimetatakse maovähiks), peensooles (nimetatakse peensoole vähiks) või sapijuhas või sapipõies (nimetatakse sapiteede vähiks)
- teatud tüüpi vähk (nimetatakse söögitoru kartsinoomiks)
- teatud tüüpi vähk (nimetatakse kolmiknegatiivseks rinnanäärmevähiks)
- teatud tüüpi emakavähk (nimetatakse endomeetriumi kartsinoomiks ehk emakalimaskestast vähiks)
- teatud tüüpi vähk (nimetatakse emakakaelavähiks)
- teatud tüüpi maovähk, mida nimetatakse mao- või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiks
- teatud tüüpi sapijuha- või sapipõievähk, mida nimetatakse sapiteede kartsinoomiks.

KEYTRUDAt kasutatakse lastel ja noorukitel:

- vanuses 3 aastat ja vanemad teatud tüüpi vähi (nimetatakse klassikaliseks Hodgkini lümfoomiks) raviks;
- vanuses 12 aastat ja vanemad teatud tüüpi vähi (nimetatakse melanoomiks) raviks.

Ravi KEYTRUDAGA alustatakse siis, kui vähk on ulatuslikult levinud või seda ei saa lõikusega eemaldada.

Ravi KEYTRUDAGA alustatakse siis, kui melanoom, mitteväikerakk-kopsuvähk või neerurakk-kartsinoom on lõikusega eemaldatud ja ravi eesmärgiks on aidata vähi kordumist ära hoida (adjuvantravi).

Ravi KEYTRUDAGA alustatakse enne kirurgilist operatsiooni (neoadjuvantravi) mitteväikerakk-kopsuvähi, kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi või pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks ning KEYTRUDA manustamist jätkatakse pärast kirurgilist operatsiooni (adjuvantravi), et aidata ära hoida vähi kordumist.

KEYTRUDAt võidakse manustada kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega koos kiiritusraviga või ilma. On tähtis, et te loeksite läbi ka nende teiste ravimite pakendi infolehed. Kui teil on mis tahes küsimusi nende ravimite kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse

KEYTRUDAt ei tohi teile manustada

- kui olete pembrolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 „Pakendi sisu ja muu teave“) suhtes allergiline. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Enne kui teile manustatakse KEYTRUDAt, teavitage oma arsti, kui:

- teil on autoimmuunhaigus (seisund, kus keha ründab oma rakke);
- teil on kopsupõletik või põletik kopsudes (nimetatakse pneumoniidiks);
- teile on varem manustatud ipilimumabi, teist melanoomi raviks kasutatavat ravimit, ja teil on selle ravimi tõttu esinenud tõsised kõrvaltoimed;
- teil on esinenud allergiline reaktsioon teiste monoklonaalsete antikehadega ravile;
- teil on või on olnud krooniline viiruslik maksainfektsioon, sealhulgas B-hepatiit (HBV) või C-hepatiit (HCV);
- teil on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon või omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
- teil on maksakahjustus;
- teil on neerukahjustus;
- teile on siiratud soliidorgan või on siiratud luuüdi (tüvirakke), milleks kasutati doonori tüvirakke (allogeenne siirdamine).

KEYTRUDA mõjutab teie immuunsüsteemi. See võib teie kehaosades põhjustada põletikku. Risk selliste kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurem, kui teil juba on autoimmuunhaigus (seisund, mille korral organism ründab omaenda rakkusid). Samuti võib teil tihti esineda autoimmuunhaiguse ägenemisi, mis on enamikul juhtudel kerged.

Kui teile manustatakse KEYTRUDAt, võivad teil tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Need kõrvaltoimed võivad mõnikord muutuda eluohtlikuks ja lõppeda surmaga. Need kõrvaltoimed võivad tekkida igal ajal ravi jooksul või isegi pärast ravi lõppu. Teil võib korraga esineda rohkem kui üks kõrvaltoime.

Kui teil tekib mõni järgmistest seisunditest, helistage otsekohe oma arstile või minge tema vastuvõtule. Teie arst võib teile raskemate tüsistuste tekke vältimiseks ja sümptomite vähendamiseks anda teisi ravimeid. Teie arst võib KEYTRUDA järgmise annuse manustamise edasi lükata või lõpetada teie ravi KEYTRUDAGA.

- kopsupõletik, mille korral võivad esineda õhupuudus, rindkerevalu või köha;

- soolte põletik, mille korral võivad esineda kõhulahtisus või tavalisest sagedasem sooletegevus, must tõrvataoline kleepuv väljaheide või verine või limane väljaheide, tugev kõhuvalu või kõhu hellus, iiveldus, oksendamine;
- maksapõletik, mille korral võivad esineda iiveldus või oksendamine, söögiisu vähenemine, valu paremal pool kõhus, naha või silmavalgete muutumine kollaseks, tume uriin või tavalisest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid;
- neerupõletik, mille korral võivad esineda uriini koguse või värvuse muutused;
- hormoone tootvate näärmete (eriti kilpnäärme, ajuripatsi ja neerupealiste) põletik, mille korral võivad esineda kiire südametegevus, kehakaalu langus, suurenenud higistamine, kehakaalu tõus, juuste väljalangemine, külmatus, kõhukinnisus, hääle muutumine sügavamaks, lihasvalud, pearinglus või minestamine, peavalud, mis ei lähe üle või ebataoline peavalu;
- 1. tüüpi diabeet, kaasa arvatud diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi tõttu suurenenud vere happesus); sümptomite hulka võivad kuuluda tavalisest suurem söögiisu või janu, vajadus sagedamini urineerida või kehakaalu langus, väsimus või iiveldus, kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebataoline unisus, magus hingeõhk, magus või metalli maitse suus, uriini või higi muutunud lõhn;
- silmapõletik, mille korral võib esineda muutunud nägemine;
- lihasepõletik, mille korral võivad esineda lihasvalu või –nõrkus;
- südamelihase põletik, mis võib põhjustada õhupuudust, ebaregulaarset südametööd, väsimustunnet või valu rinnus (müokardiit);
- kõhunäärme põletik, mille korral võivad esineda kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine;
- nahapõletik, mille korral võivad esineda lööbed, sügelus, naha villistumine, ketendamine või haavad ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal;
- immuunsüsteemi häire, mis kahjustab kopsusid, nahka, silmi ja/või lümfisõlmi (sarkoidoos);
- peaaegu põletik, mis võib põhjustada segasust, palavikku, mäluhäireid või krambihoogusid (entsefaliit);
- valu, tuimus, torkimistunne või nõrkus kätes või jalgades; kusepõie- või sooleprobleemid, kaasa arvatud tihedam urineerimisvajadus, uriinipidamatus, urineerimisraskus ja kõhukinnisus (müeliit);
- sapijuhade põletik ja armistumine, millega võib kaasneda valu paremal ülakõhus, maksa või põrna turse, väsimus, sügelus, naha või silmavalgete muutumine kollaseks (skleroseeriv kolangiit);
- maopõletik (gastriit);
- kõrvalkilpnäärme alatalitus, millega võivad kaasuda lihaskrambid või -spasmid, väsimus ja nõrkus (hüoparatiroidism);
- südamepauna põletik, mis võib põhjustada valu rinnus, hingeldust või väsimustunnet (perikardiit);
- infusioonireaktsioonid, mille korral võivad esineda õhupuudus, sügelus või lööve, pearinglus või palavik.

Tüsistused, sh transplantaat-peremehe vastu haigus (GVHD, *graft-versus-host-disease*) luuüdi (tüvirakkude) siirdamise järgselt, kui on kasutatud doonori (allogeenseid) tüvirakke. Need tüsistused võivad olla rasked ja põhjustada surma. Need võivad esineda, kui te olete varem läbinud või saate tulevikus sarnase siirdamise. Teie arst jälgib teid nähtude ja sümptomite suhtes, mille hulka võivad kuuluda nahalööve, maksapõletik, kõhuvalu või kõhulahtisus.

Lapsed ja noorukid

KEYTRUDAt ei tohi manustada alla 18-aastastele lastele, välja arvatud:

- klassikalise Hodgkini lümfoomiga lapsed vanuses 3 aastat ja vanemad;
- melanoomiga noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad.

Muud ravimid ja KEYTRUDA

Teatage oma arstile:

- kui te võtate teisi ravimeid, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi.
 - Sellisteks ravimiteks võivad olla kortikosteroidid, nt prednisoon.
 - Need ravimid võivad häirida KEYTRUDA toimet.

- Siiski võib arst teile ravi ajal KEYTRUDAGA anda kortikosteroide, et vähendada kõrvaltoimeid, mis teil võivad KEYTRUDAGA tekkida.
- Enne kui saate KEYTRUDAt kombinatsioonis keemiaraviga, võidakse teile anda ka kortikosteroide iivelduse, oksendamise ja teiste keemiaravi poolt põhjustatud kõrvaltoimete ärahoidmiseks ja/või ravimiseks;
- kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

- Raseduse ajal ei tohi te KEYTRUDAt kasutada, välja arvatud juhul, kui teie arst seda spetsiaalselt soovitab.
- Teavitage oma arsti, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.
- KEYTRUDA võib kahjustada teie sündimata last või põhjustada tema surma.
- Kui te olete naine, kes võib jääda rasedaks, peate ravi ajal KEYTRUDAGA ja vähemalt 4 kuud pärast teie viimast annust kasutama piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

- Teavitage oma arsti, kui te toidate last rinnaga.
- Ärge toitke last rinnaga KEYTRUDA kasutamise ajal.
- Ei ole teada, kas KEYTRUDA eritub teie rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

KEYTRUDA mõjutab kergelt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. KEYTRUDA võimalikud kõrvaltoimed on pearinglus-, väsimus- või nõrkustunne. Pärast seda, kui teile on manustatud KEYTRUDAt, ärge juhtige autot ega töötage masinatega, enne kui olete veendunud, et tunnete ennast hästi.

KEYTRUDA sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 ühes ml kontsentraadis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas teile KEYTRUDAt manustatakse

KEYTRUDAt manustatakse teile haiglas või polikliinikus vähiravis kogenud arsti hoole all.

- Täiskasvanutel on KEYTRUDA soovitatav annuskas
 - 200 mg iga 3 nädala järel või
 - 400 mg iga 6 nädala järel.
- Klassikalise Hodgkini lümfoomiga lastel ja noorukitel vanuses 3 aastat ja vanemad ning melanoomiga noorukitel vanuses 12 aastat ja vanemad on KEYTRUDA soovitatav annus 2 mg/kg kehakaalu kohta (maksimaalselt kuni 200 mg) iga 3 nädala järel.
- Teie arst manustab teile KEYTRUDAt infusiooni teel veeni (intravenoosselt) ligikaudu 30 minuti jooksul.
- Teie arst võib muuta ravimi manustamise viisi, minnes veeniinfusioonina manustatavalt KEYTRUDAlt üle nahaaluse süstena manustatavale KEYTRUDALE.
- Teie arst otsustab, mitut ravikorda te vajate.

Kui teil jääb KEYTRUDA manustamise visiidile tulemata

- Helistage otsekohe oma arstile, et kokku leppida uue visiidi toimumise aeg.
- On väga tähtis, et teil ei jääks selle ravimi annus vahele.

Kui te ei saa enam KEYTRUDAt

Ravi lõpetamisel võib ravimi toime lõppeda. Ärge lõpetage ravi KEYTRUDAGA enne oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on oma ravi kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Patsiendi kaart

Selle teabe leiata ka teile arsti poolt antud patsiendi kaardilt. On oluline, et te hoiate seda kaarti alles ja näitakste seda oma partnerile või hooldajatele.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teile manustatakse KEYTRUDAt, võivad teil tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Vt lõik 2.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud KEYTRUDA monoteeraapia korral:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- vere punaliblede arvu vähenemine;
- kilpnäärme aktiivsuse vähenemine;
- näljatunde vähenemine;
- peavalu;
- hingeldus; köha;
- kõhulahtisus; kõhuvalu; iiveldus; oksendamine; kõhukinnisus;
- sügelus; nahalööve;
- valu lihastes ja luudes; liigesevalu;
- väsimustunne; ebatavaline väsimus või nõrkus; tursed; palavik.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuinfektsioon;
- vereliistakute arvu vähenemine (kergemini tekkivad verevalumid ja veritsused); vere valgeliblede arvu vähenemine (neutrofiilid; lümfotsüüdid);
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioonid;
- kilpnäärme ületalitlus; kuumahood;
- naatriumi, kaaliumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine veres;
- unehäired;
- pearinglus; närvide põletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, surisemist või põletavat valu kätes ja jalgades; energiapuudus; maitsetundlikkuse muutused;
- silmade kuivus;
- ebanormaalne südamerütm;
- kõrge vererõhk;
- kopsupõletik;
- soolte põletik; suu kuivus;
- maksapõletik;
- punane nahapinnast kõrgem nahalööve, mõnikord koos villidega; nahapõletik; värvi kaotanud laigud nahal; kuiv sügelev nahk; juuste väljalangemine; aknelaadne nahaprobleem;
- lihasvalu, -valulikkus või -hellus; valu kätes või jalgades; liigesevalu koos tursega;
- gripitaoline haigus; külmavärinad;
- tõusnud maksaensüümide tasemed veres; kaltsiumi sisalduse suurenemine veres; kõrvalekalded neerufunktsiooni uuringutel.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- vere valgeliblede (leukotsüüdid) arvu vähenemine; põletikuline reaktsioon vereliistakute suhtes; vere valgeliblede (eosinofiilid) arvu suurenemine;
- immuunhaigus, mis võib kahjustada teie kopsusid, nahka, silmi ja/või lümfisõlmi (sarkoidoos);
- neerupealiste poolt toodetavate hormoonide hulga vähenemine; ajuripatsi (aju põhjal asuv näärve) põletik; kilpnäärme põletik;
- 1. tüüpi diabeet, kaasa arvatud diabeetiline ketoatsidoos;
- seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kergesti; krampid;
- silmade põletik; silma valu, ärritus, sügelus või punetus; ebamugav tundlikkus valguse suhtes; täpid vaateväljas;

- südamelihase põletik, mis võib avalduda õhupuuduse, ebaregulaarse südametöö, väsimustundena või põhjustada valu rinnus (müokardiit); südamepauna põletik, mis võib avalduda valuna rinnus, hingelduse või väsimustundena (perikardiit); vedeliku kogunemine südame ümber;
- kõhunäärme põletik; maopõletik; haavand, mis tekib mao limaskestl või peensoole ülaosas;
- paksenenud, mõnikord ketendav nahakasv; väikesed punetavad muhud, külmud või haavad nahal; juuste värvuse muutused;
- kõõlust ümbritseva tupe põletik;
- neerupõletik;
- amülaasi (tähtsust lõhustav ensüüm) aktiivsuse suurenemine.

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- põletikuline reaktsioon vere punaliblede suhtes; seisund, mida nimetatakse hemofagotsüütiliseks lümfotsütoosiks, mille korral immuunsüsteemis toodetakse liiga palju infektsioonidega võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks ja mis võivad põhjustada mitmesuguseid sümptomeid; nõrkustunne, joobnud tunne, hingeldus või naha kahvatus (näht, mis esinevad vere punaliblede vähesuse korral; põhjuseks võib olla teatud tüüpi aneemia, mida nimetatakse puhtaks punavererakuliseks aplaasiaks);
- kõrvalkilpnäärme alatalitus, millega võivad kaasuda lihaskrambid või -spasmid, väsimus ja nõrkus;
- mööduv närvipõletik, mis põhjustab jäsemete valu, nõrkust ja halvatus (Guillaini-Barré sündroom); peaaegu põletik, mis võib avalduda segasuse, palaviku, mäluhäirete või krampihoogudena (entsefaliit); valu, tuimus, torkimistunne või nõrkus kätes või jalgades; kusepõie- või sooleprobleemid, kaasa arvatud tihedam urineerimisvajadus, uriinipidamatus, urineerimisraskus ja kõhukinnisus (müeliit); nägemisnärvi turse, mis võib põhjustada nägemise kaotust ühes või mõlemas silmas, valu silma liigutamisel ja/või värvide nägemise kadu (nägemisnärvi põletik); pea- ja seljaaju ümbritseva kesta põletik, mis võib avalduda kaelakanguse, peavalu, palaviku, silmade valgustundlikkuse, iivelduse või oksendamisenä (meningiit);
- veresoonte põletik;
- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankreease eksokriinne alatalitus); peensoole mulgustumine; tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist);
- sapijuhade põletik;
- sügelus, naha villistumine, ketendamine või haavad ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestl (Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermise nekrolüüs); valulikum punased nahaalused muhud;
- haigus, mille puhul immuunsüsteem ründab näärmeid, mis toodavad kehale selliseid nõresid, nagu pisarad ja sülg (Sjögreni sündroom);
- põiepõletik, mis võib avalduda sagedase ja/või valuliku urineerimisena, uriinipakitsusena, vere esinemisena uriinis, valu või survena alakõhus.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes KEYTRUDA manustamisel koos keemiaravi, kiiritusravi või keemiaravi ja kiiritusravi kombinatsiooniga:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- vere punaliblede arvu vähenemine; vere valgeliblede (neutrofiilid) arvu vähenemine; vereliistakute arvu vähenemine (teil tekivad kergemini verevalumid või veritsused);
- vähenenud kilpnäärme aktiivsus;
- vere kaaliumisisalduse vähenemine; vähenenud nälgitunne;
- unehäired;
- närvipõletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, torkimistunnet või põletavat valu kätes ja jalgades; peavalu;
- õhupuudus; kõha;
- kõhulahtisus; iiveldus; oksendamine; kõhuvalu; kõhukinnisus;
- nahalööve; juuste väljalangemine; sügelus;
- valu lihastes ja luudes; liigesevalu;

- väsimustunne; ebatavaline väsimus või nõrkus; palavik; tursed;
- maksaensüüm alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres; maksaensüüm aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuinfektsioon;
- vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine koos palavikuga; vere valgeliblede (leukotsüüdid, lümfotsüüdid) arvu vähenemine;
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioon;
- neerupealistes toodetud hormoonide vähenenud eritumine; kilpnäärme ületalitlus; kilpnäärme põletik;
- naatriumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine veres;
- pearinglus, maitsetundlikkuse muutus;
- silmade kuivus;
- ebanormaalne südamerütm;
- kõrge vererõhk;
- kopsupõletik;
- soolte põletik; maopõletik; suukuivus;
- maksapõletik;
- punane nahapinnast kõrgem lööve, mõnikord koos villidega; nahapõletik; aknetaoline nahaprobleem; kuiv, sügelev nahk;
- lihaste valulikkus või hellus; valu kätes või jalgades; liigesevalu koos tursega;
- järsku tekkinud neerukahjustus;
- gripitaoline haigus; külmavärinad;
- bilirubiini sisalduse suurenemine veres; maksaensüüm aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres; kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüsides; kaltsiumi sisalduse suurenemine veres.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- põletikuline vastus vere punaliblede suhtes; vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine;
- ajuripatsi (aju põhjal asuv näär) põletik;
- 1. tüüpi suhkurtõbi, kaasa arvatud diabeetiline ketoatsidoos;
- peaju põletik, mille korral võivad esineda segasus, palavik, mäluhäired või krambid (entsefaliit); krambihood; energiapuudus;
- silmade põletik; silma valu, ärritus, sügelus või punetus; ebamugav valgustundlikkus; täpid nägemisväljas;
- südamelihase põletik, mis võib põhjustada õhupuudust, ebaregulaarset südametööd, väsimustunnet või valu rinnus (müokardiit); südamepauna põletik, mis võib avalduda valuna rinnus, hingelduse või väsimustundena (perikardiit); vedeliku kogunemine südame ümber;
- veresoonte põletik;
- kõhunäärme põletik; haavand, mis tekib mao limaskestal või peensoole ülaosas;
- nahapaksendid, mõnikord ketendus, nahamoodustised; värvi kaotanud laigud nahal; väikesed punnid, külmud või haavandid nahal;
- kõõlustupest põletik;
- neerupõletik; kusepõie põletik, mille korral võivad esineda sage ja/või valulik urineerimine, urineerimistung, veri uriinis, valu või survetunne alakõhus;
- amülaasi (täpalt lõhustav ensüüm) aktiivsuse suurenemine.

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- põletikuline vastus vereliistakute suhtes;
- immuunsüsteemihäire, mis võib mõjutada kopsusid, nahka, silmi ja/või lümfisõlmi (sarkoidoos);
- kõrvalkilpnäärme alatalitus, millega võivad kaasuda lihaskrambid või -spasmid, väsimus ja nõrkus;
- seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kergesti; mööduv närvipõletik, mis põhjustab jäsemete valu, nõrkust ja halvatust (Guillaini-Barré sündroom); valu, tuimus, torkimistunne või nõrkus kätes või jalgades; kusepõie- või sooleprobleemid, kaasa arvatud

- tihedam urineerimisvajadus, uriinipidamatus, urineerimisraskus ja kõhukinnisus (müeliit); nägemisnärvide turse, mis võib põhjustada nägemise kaotust ühes või mõlemas silmas, valu silmade liigutamisel ja/või värvinägemise kadu (nägemisnärvide põletik); selja- ja peaaju ümbritseva kelmepõletik, mis võib põhjustada kaela jäikust, peavalu, palavikku, silmade tundlikkust valguse suhtes, iiveldust või oksendamist (meningiit);
- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankrease eksokriinne alatalitus); auk peensoole seinas; tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist);
 - sapiteede põletik;
 - sügelus, naha villistumine, irdumine või haavandumine ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite piirkonna limaskestadel (Stevensi-Johnsoni sündroom), valulikud punased nahalööbed; juuste värvimuutused;
 - haigus, mille puhul immuunsüsteem ründab näärmeid, mis toodavad kehale selliseid nõresid, nagu pisarad ja sülg (Sjögreni sündroom).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes KEYTRUDA ja aksitiniibi või lenvatiiniibi kombinatsiooniga:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- kuseteede infektsioonid (urineerimissageduse suurenemine ja valu urineerimisel)
- vere punaliblede arvu vähenemine;
- kilpnäärme alatalitus;
- vähenenud näljatunne;
- peavalu; maitsetundlikkuse muutused;
- kõrge vererõhk;
- õhupuudus; kõha;
- kõhulahtisus; kõhuvalu; iiveldus; oksendamine; kõhukinnisus;
- nahalööve; sügelus;
- liigesevalu; valu lihastes ja luudes; lihaste valu, valulikkus või hellus; valu kätes või jalgades;
- väsimustunne; ebatavaline väsimus või nõrkus; tursed; palavik;
- rasvasid lagundava ensüümi lipaasi aktiivsuse suurenemine; maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres; kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüsides.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuinfektsioon;
- vere valgeliblede (neutrofiilide, lümfotsüütide, leukotsüütide) arvu vähenemine; vereliistakute arvu vähenemine (kergesti tekkivad verevalumid või veritsused);
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioon;
- neerupealiste poolt toodetavate hormoonide hulga vähenemine; kilpnäärme ületalitus; kilpnäärme põletik;
- naatriumi, kaaliumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine veres;
- unehäired;
- pearinglus; närvipõletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, torkimistunnet või põletavat valu kätes ja jalgades; energiapuudus;
- silmade kuivus;
- ebanormaalne südamerütm;
- kopsupõletik;
- soolte põletik; kõhunäärme põletik; maopõletik; suukuivus;
- maksapõletik;
- punane nahapinnast kõrgem lööve, mõnikord koos villidega; nahapõletik; kuiv nahk; aknelaadsed nahaprobleemid; juuste väljalangemine;
- liigesevalu koos tursetega;
- neerupõletik;
- gripitaoline haigus; külmavärinad;
- tärklisist lõhustava ensüümi amülaasi aktiivsuse suurenemine; bilirubiini sisalduse suurenemine veres; maksaensüüm aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres; kaltsiumisisalduse suurenemine veres.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine;
- ajuripatsi (aju põhjal asuv nääre) põletik;
- 1. tüüpi suhkurtõbi, kaasa arvatud diabeetiline ketoatsidoos;
- seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kergesti; peaaegu põletik, mis võib avalduda segasuse, palaviku, mäluprobleemide või krampihoogudena (entsefaliit);
- silmade põletik; silma valu, ärritus, sügelus või punetus; ebamugav tundlikkus valguse suhtes; täpid vaateväljas;
- südamelihase põletik, mis võib avalduda õhupuuduse, ebaregulaarse südametöö, väsimustundena või põhjustada valu rinnus (müokardiit); vedeliku kogunemine südame ümber;
- veresoonte põletik;
- haavand, mis tekib mao limaskestal või peensoole ülaosas;
- kuiv, sügelev nahk; paksenenud, mõnikord ketendav nahakasv; värvi kaotanud laigud nahal; väikesed punetavad muhud, külmud või haavad nahal; juuste värvuse muutused;
- kõõluseid ümbritseva kõõlustupe põletik.

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- kõrvalkilpnäärme alatalitus, millega võivad kaasuda lihaskrambid või -spasmid, väsimus ja nõrkus;
- nägemisnärviturse, mis võib põhjustada nägemise kaotust ühes või mõlemas silmas, valu silma liigutamisel ja/või värvide nägemise kadu (nägemisnärvipõletik);
- peensoole mulgustus;
- sügelus, nahal villide teke, naha ketendamine või haavad ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal (toksiline epidermise nekrolüüs või Stevensi-Johnsoni sündroom);
- haigus, mille puhul immuunsüsteem ründab näärmeid, mis toodavad kehale selliseid nõresid, nagu pisarad ja sülg (Sjögreni sündroom);
- põiepõletik. Nähud ja sümptomid võivad olla näiteks sage ja/või valulik urineerimine, uriinipakitsus, veri uriinis, valu või surve alakõhus.

Muud teatatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankrease eksokriinne alatalitus); tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist).

KEYTRUDA manustamisel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga esineb löövet sagedamini kui ainult KEYTRUDA manustamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas KEYTRUDAt säilitada

Avamata viaal

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast infusioonilahuse valmistamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 42 päeva jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või temperatuuril 23 °C kuni 27 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 7 päeva temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, või 12 tundi toatemperatuuril, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Külmkapis säilitamisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

Kasutamata jäänud infusioonilahust ei tohi alles hoida korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KEYTRUDA sisaldab

Toimeaine on pembrolizumab.

Üks 4 ml kontsentradi viaal sisaldab 100 mg pembrolizumabi.

Üks ml kontsentradi sisaldab 25 mg pembrolizumabi.

Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas KEYTRUDA välja näeb ja pakendi sisu

KEYTRUDA on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus, pH 5,2...5,8. See on saadaval karpides, mis sisaldavad ühte või kahte klaasviaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

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@msd.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Infusioonilahuse valmistamine ja manustamine

- Ärge loksutage viaali.
- Laske viaalil soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C).
- Enne lahjendamist võib vedelikku sisaldav viaal olla külmikust väljas (temperatuuril kuni 25 °C) kuni 24 tundi.
- Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et ei esineks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. Kontsentraat on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus. Nähtavate osakeste esinemisel tuleb viaal ära visata.
- Võtke vajalik kogus (kuni 4 ml (100 mg)) kontsentraati ja kandke lahus üle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või glükoosi 50 mg/ml (5%) sisaldavasse intravenoosse lahuse kotti, et valmistada lahjendatud lahus lõpliku kontsentratsiooniga vahemikus 1...10 mg/ml. Igas viaalis on täitemaht 0,25 ml (kokku on viaalis 4,25 ml kontsentraati), mis tagab 4 ml kontsentraadi kättesaamise viaalist. Segage lahjendatud lahus õrnalt pöörates.
- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 42 päeva jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või temperatuuril 23 °C kuni 27 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 7 päeva temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, või 12 tundi toatemperatuuril, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Külmkapis hoidmise korral tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kottidel enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini. Lahjendatud lahuses võib näha läbipaistvaid kuni valgeid valgulisi osakesi. Manustage infusioonilahus veenisiseselt 30 minuti jooksul kasutades steriilset mittepürogeenset madala valgusiduvusega 0,2...5 µm süsteemisest või lisafiltrit.
- Ärge manustage koos teiste ravimpreparaatidega sama infusioonisüsteemi kaudu.
- KEYTRUDA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali alles jäänud ravim tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

KEYTRUDA 395 mg süstelahus

KEYTRUDA 790 mg süstelahus

pembrolizumab (*pembrolizumabum*)

Enne kui teile ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Oluline on kanda kaarti ravi ajal kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on KEYTRUDA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse
3. Kuidas teile KEYTRUDA süstelahust manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KEYTRUDAt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KEYTRUDA ja milleks seda kasutatakse

KEYTRUDA sisaldab toimeainena pembrolizumabi, mis on monoklonaalne antikeha. KEYTRUDA aitab teie immuunsüsteemil teie vähiga võidelda.

KEYTRUDAt kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- teatud tüüpi nahavähk (nimetatakse melanoomiks)
- teatud tüüpi kopsuvähk (nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks)
- teatud tüüpi kopsukelmet ja rindkereseina haarav vähk (nimetatakse pahaloolumuliseks pleura mesoteliomiks)
- teatud tüüpi vähk (nimetatakse klassikaliseks Hodgkini lümfoomiks)
- teatud tüüpi kusepõie vähk (nimetatakse uroteliaalseks kartsinoomiks)
- teatud tüüpi pea- ja kaelapiirkonna vähk (nimetatakse pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiks)
- teatud tüüpi neeruvähk (nimetatakse neerurakk-kartsinoomiks)
- teatud tüüpi vähk, mille puhul on kindlaks tehtud mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsus (MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsus (dMMR) käärsooles või pärasooles (nimetatakse kolorektaalvähiks), emakas (nimetatakse endomeetriumi vähiks), maos (nimetatakse maovähiks), peensooles (nimetatakse peensoole vähiks) või sapijuhas või sapipõies (nimetatakse sapiteede vähiks)
- teatud tüüpi vähk (nimetatakse söögitoru kartsinoomiks)
- teatud tüüpi vähk (nimetatakse kolmiknegatiivseks rinnanäärmevähiks)
- teatud tüüpi emakavähk (nimetatakse endomeetriumi kartsinoomiks ehk emakalimaskesta vähiks)
- teatud tüüpi vähk (nimetatakse emakakaelavähiks)
- teatud tüüpi maovähk, mida nimetatakse mao- või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiks
- teatud tüüpi sapijuha- või sapipõievähk, mida nimetatakse sapiteede kartsinoomiks.

Ravi KEYTRUDAGA alustatakse siis, kui vähk on ulatuslikult levinud või seda ei saa lõikusega eemaldada.

Ravi KEYTRUDAGA alustatakse siis, kui melanoom, mitteväikerakk-kopsuvähk või neerurakk-kartsinoom on lõikusega eemaldatud ja ravi eesmärgiks on aidata vähi kordumist ära hoida (adjuvantravi).

Ravi KEYTRUDAGA alustatakse enne kirurgilist operatsiooni (neoadjuvantravi) mitteväikerakk-kopsuvähi, kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi, või pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks ning KEYTRUDA manustamist jätkatakse pärast kirurgilist operatsiooni (adjuvantravi), et aidata ära hoida vähi kordumist.

KEYTRUDAt võidakse manustada kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega koos kiiritusraviga või ilma. On tähtis, et te loeksite läbi ka nende teiste ravimite pakendi infolehed. Kui teil on mis tahes küsimusi nende ravimite kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse

KEYTRUDAt ei tohi teile manustada

- kui olete pembrolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 „Pakendi sisu ja muu teave“) suhtes allergiline. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile KEYTRUDAt manustatakse, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Enne kui teile manustatakse KEYTRUDAt, teavitage oma arsti, kui:

- teil on autoimmuunhaigus (seisund, kus keha ründab oma rakke);
- teil on kopsupõletik või põletik kopsudes (nimetatakse pneumoniidiks);
- teile on varem manustatud ipilimumabi, teist melanoomi raviks kasutatavat ravimit, ja teil on selle ravimi tõttu esinenud tõsised kõrvaltoimed;
- teil on esinenud allergiline reaktsioon teiste monoklonaalsete antikehadega ravile;
- teil on või on olnud krooniline viiruslik maksainfektsioon, sealhulgas B-hepatiit (HBV) või C-hepatiit (HCV);
- teil on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon või omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
- teil on maksakahjustus;
- teil on neerukahjustus;
- teile on siiratud soliidorgan või on siiratud luuüdi (tüvirakke), milleks kasutati doonori tüvirakke (allogeenne siirdamine).

KEYTRUDA mõjutab teie immuunsüsteemi. See võib teie kehaosades põhjustada põletikku. Risk selliste kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurem, kui teil juba on autoimmuunhaigus (seisund, mille korral organism ründab omaenda rakkusid). Samuti võib teil tihti esineda autoimmuunhaiguse ägenemisi, mis on enamikul juhtudel kerged.

Kui teile manustatakse KEYTRUDAt, võivad teil tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Need kõrvaltoimed võivad mõnikord muutuda eluohtlikuks ja lõppeda surmaga. Need kõrvaltoimed võivad tekkida igal ajal ravi jooksul või isegi pärast ravi lõppu. Teil võib korraga esineda rohkem kui üks kõrvaltoime.

Kui teil tekib mõni järgmistest seisunditest, helistage otsekohe oma arstile või minge tema vastuvõtule. Teie arst võib teile raskemate tüsistuste tekke vältimiseks ja sümptomite vähendamiseks anda teisi ravimeid. Teie arst võib KEYTRUDA järgmise annuse manustamise edasi lükata või lõpetada teie ravi KEYTRUDAGA.

- kopsupõletik, mille korral võivad esineda õhupuudus, rindkerevalu või köha;
- soolte põletik, mille korral võivad esineda kõhulahtisus või tavalisest sagedasem sooletegevus, must tõrvataoline kleepuv väljaheide või verine või limane väljaheide, tugev kõhuvalu või kõhu hellus, iiveldus, oksendamine;

- maksapõletik, mille korral võivad esineda iiveldus või oksendamine, söögiisu vähenemine, valu paremal pool kõhus, naha või silmavalgete muutumine kollaseks, tume uriin või tavalisest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid;
- neerupõletik, mille korral võivad esineda uriini koguse või värvuse muutused;
- hormoone tootvate näärmete (eriti kilpnäärme, ajuripatsi ja neerupealiste) põletik, mille korral võivad esineda kiire südametegevus, kehakaalu langus, suurenenud higistamine, kehakaalu tõus, juuste väljalangemine, külmatus, kõhukinnisus, hääle muutumine sügavamaks, lihasvalud, pearinglus või minestamine, peavalud, mis ei lähe üle või ebatavaline peavalu;
- 1. tüüpi diabeet, kaasa arvatud diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi tõttu suurenenud vere happesus); sümptomite hulka võivad kuuluda tavalisest suurem söögiisu või janu, vajadus sagedamini urineerida või kehakaalu langus, väsimus või iiveldus, kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus, magus hingeõhk, magus või metalli maitse suus, uriini või higi muutunud lõhn;
- silmapõletik, mille korral võib esineda muutunud nägemine;
- lihasepõletik, mille korral võivad esineda lihasvalu või –nõrkus;
- südamelihase põletik, mis võib põhjustada õhupuudust, ebaregulaarset südametööd, väsimustunnet või valu rinnus (müokardiit);
- kõhunäärme põletik, mille korral võivad esineda kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine;
- nahapõletik, mille korral võivad esineda lööbed, sügelus, naha villistumine, ketendamine või haavad ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal;
- immuunsüsteemi häire, mis kahjustab kopsusid, nahka, silmi ja/või lümfisõlmi (sarkoidoos);
- peaaegu põletik, mis võib põhjustada segasust, palavikku, mäluhäireid või krampihoogusid (entsefaliit);
- valu, tuimus, torkimistunne või nõrkus kätes või jalgades; kusepõie- või sooleprobleemid, kaasa arvatud tihedam urineerimisvajadus, uriinipidamatus, urineerimisraskus ja kõhukinnisus (müeliit);
- sapijuhade põletik ja armistumine, millega võib kaasneda valu paremal ülakõhus, maksa või põrna turse, väsimus, sügelus, naha või silmavalgete muutumine kollaseks (skleroseeriv kolangiit);
- maopõletik (gastriit);
- kõrvalkilpnäärme alatalitus, millega võivad kaasuda lihaskrambid või -spasmid, väsimus ja nõrkus (hüoparatiroidism);
- südamepauna põletik, mis võib põhjustada valu rinnus, hingeldust või väsimustunnet (perikardiit);
- infusioonireaktsioonid, mille korral võivad esineda õhupuudus, sügelus või lööve, pearinglus või palavik.

Tüsistused, sh transplantaat-peremehe vastu haigus (GVHD, *graft-versus-host-disease*) luuüdi (tüvirakkude) siirdamise järgselt, kui on kasutatud doonori (allogeenseid) tüvirakke. Need tüsistused võivad olla rasked ja põhjustada surma. Need võivad esineda, kui te olete varem läbinud või saate tulevikus sarnase siirdamise. Teie arst jälgib teid nähtude ja sümptomite suhtes, mille hulka võivad kuuluda nahalööve, maksapõletik, kõhuvalu või kõhulahtisus.

Lapsed ja noorukid

KEYTRUDA süstelahust ei tohi manustada alla 18-aastastele lastele. Lastele võivad paremini sobida selle ravimi teised ravimvormid; pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja KEYTRUDA

Teatage oma arstile:

- kui te võtate teisi ravimeid, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi.
 - Sellisteks ravimiteks võivad olla kortikosteroidid, nt prednisoon.
 - Need ravimid võivad häirida KEYTRUDA toimet.
 - Siiski võib arst teile ravi ajal KEYTRUDAGA anda kortikosteroide, et vähendada kõrvaltoimeid, mis teil võivad KEYTRUDAGA tekkida.
 - Enne kui saate KEYTRUDAt kombinatsioonis keemiaraviga, võidakse teile anda ka kortikosteroide iivelduse, oksendamise ja teiste keemiaravi poolt põhjustatud kõrvaltoimete ärahoidmiseks ja/või ravimiseks;

- kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

- Raseduse ajal ei tohi te KEYTRUDAt kasutada, välja arvatud juhul, kui teie arst seda spetsiaalselt soovib.
- Teavitage oma arsti, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.
- KEYTRUDA võib kahjustada teie sündimata last või põhjustada tema surma.
- Kui te olete naine, kes võib jääda rasedaks, peate ravi ajal KEYTRUDAGA ja vähemalt 4 kuud pärast teie viimast annust kasutama piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

- Teavitage oma arsti, kui te toidate last rinnaga.
- Ärge toitke last rinnaga KEYTRUDA kasutamise ajal.
- Ei ole teada, kas KEYTRUDA eritub teie rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

KEYTRUDA mõjutab kergelt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. KEYTRUDA võimalikud kõrvaltoimed on peeringlus-, väsimus- või nõrkustunne. Pärast seda, kui teile on manustatud KEYTRUDAt, ärge juhtige autot ega töötage masinatega, enne kui olete veendunud, et tunnete ennast hästi.

KEYTRUDA süstelahus sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 ühes ml lahuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

KEYTRUDA süstelahus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas teile KEYTRUDA süstelahust manustatakse

KEYTRUDAt manustatakse teile vähiravis kogenud arsti hoole all.

- Täiskasvanutel on KEYTRUDA soovitatav annus kas
 - 395 mg iga 3 nädala järel või
 - 790 mg iga 6 nädala järel.
- Teie arst manustab teile KEYTRUDAt nahaaluse süstena (subkutaanselt) kõhu piirkonda või reide. Selleks kulub ligikaudu 1...2 minutit.
- Teie arst või meditsiiniõde süstib kohta, kus nahk ei ole kahjustatud, haavanditega, verevalumitega, armistunud, ketendav ega punaste laikudega, ja valib igaks süsteks uue koha.
- Teie arst võib muuta ravimi manustamise viisi, minnes nahaaluse süstena manustatavalt KEYTRUDAlt üle veeniinfusioonina manustatavale KEYTRUDALE.
- Teie arst otsustab, mitut ravikorda te vajate.

Kui teil jääb KEYTRUDA manustamise visiidile tulemata

- Helistage otsekohe oma arstile, et kokku leppida uue visiidi toimumise aeg.
- On väga tähtis, et teil ei jääks selle ravimi annus vahele.

Kui te ei saa enam KEYTRUDAt

Ravi lõpetamisel võib ravimi toime lõppeda. Ärge lõpetage ravi KEYTRUDAGA enne oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on oma ravi kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Patsiendi kaart

Selle teabe leiate ka teile arsti poolt antud patsiendi kaardilt. On oluline, et te hoiate seda kaarti alles ja näitate seda oma partnerile või hooldajatele.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teile manustatakse KEYTRUDAt, võivad teil tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Vt lõik 2.

KEYTRUDA manustamisel nahaaluse süstena on teatatud paiksetest süstekoha reaktsioonidest. Paiksete süstekoha reaktsioonide esinemissagedus on sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st).

KEYTRUDA manustamisel nahaaluse süstena võivad esineda samad kõrvaltoimed, nagu on täheldatud KEYTRUDA manustamisel veenisisesel infusioonina.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud KEYTRUDA manustamisel veenisisesel infusioonina monoterapia korral:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- vere punaliblede arvu vähenemine;
- kilpnäärme aktiivsuse vähenemine;
- näljatunde vähenemine;
- peavalu;
- hingeldus; köha;
- kõhulahtisus; kõhuvalu; iiveldus; oksendamine; kõhukinnisus;
- sügelus; nahalööve;
- valu lihastes ja luudes; liigesevalu;
- väsimustunne; ebatavaline väsimus või nõrkus; tursed; palavik.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuinfektsioon;
- vereliistakute arvu vähenemine (kergemini tekkivad verevalumid ja veritsused); vere valgeliblede arvu vähenemine (neutrofiilid; lümfotsüüdid);
- ravimi manustamisega seotud reaktsioonid;
- kilpnäärme ületalitlus; kuumahood;
- naatriumi, kaaliumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine veres;
- unehäired;
- pearinglus; närvide põletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, surisemist või põletavat valu kätes ja jalgades; energiapuudus; maitsetundlikkuse muutused;
- silmade kuivus;
- ebanormaalne südamerütm;
- kõrge vererõhk;
- kopsupõletik;
- soolte põletik; suu kuivus;
- maksapõletik;
- punane nahapinnast kõrgem nahalööve, mõnikord koos villidega; nahapõletik; värvi kaotanud laigud nahal; kuiv sügelev nahk; juuste väljalangemine; aknelaadne nahaprobleem;
- lihasvalu, -valulikkus või -hellus; valu kätes või jalgades; liigesevalu koos tursega;
- gripitaoline haigus; külmavärinad;
- tõusnud maksaensüümide tasemed veres; kaltsiumi sisalduse suurenemine veres; kõrvalekalded neerufunktsiooni uuringutel.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- vere valgeliblede (leukotsüüdid) arvu vähenemine; põletikuline reaktsioon vereliistakute suhtes; vere valgeliblede (eosinofiilid) arvu suurenemine;
- immuunhaigus, mis võib kahjustada teie kopsusid, nahka, silmi ja/või lümfisõlmi (sarkoidoos);
- neerupealiste poolt toodetavate hormoonide hulga vähenemine; ajuripatsi (aju põhjal asuv nääre) põletik; kilpnäärme põletik;

- 1. tüüpi diabeet, kaasa arvatud diabeetiline ketoatsidoos;
- seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kergesti; krambihood;
- silmade põletik; silma valu, ärritus, sügelus või punetus; ebamugav tundlikkus valguse suhtes; täpid vaateväljas;
- südamelihase põletik, mis võib avalduda õhupuuduse, ebaregulaarse südame töö, väsimustundena või põhjustada valu rinnus (müokardiit); südamepauna põletik, mis võib avaldada valuna rinnus, hingelduse või väsimustundena (perikardiit); vedeliku kogunemine südame ümber;
- kõhunäärme põletik; maopõletik; haavand, mis tekib mao limaskestal või peensoole ülaosas;
- paksenenud, mõnikord ketendav nahakasv; väikesed punetavad muhud, külmud või haavad nahal; juuste värvuse muutused;
- kõõlust ümbritseva tupe põletik;
- neerupõletik;
- amülaasi (tähtsust lõhustav ensüüm) aktiivsuse suurenemine.

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- põletikuline reaktsioon vere punaliblede suhtes; seisund, mida nimetatakse hemofagotsüütiliseks lümfotsütoosiks, mille korral immuunsüsteemis toodetakse liiga palju infektsioonidega võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks ja mis võivad põhjustada mitmesuguseid sümptomeid; nõrkustunne, joobnud tunne, hingeldus või naha kahvatus (nähud, mis esinevad vere punaliblede vähesuse korral; põhjuseks võib olla teatud tüüpi aneemia, mida nimetatakse puhtaks punavererakuliseks aplaasiaks);
- kõrvalkilpnäärme alatalitus, millega võivad kaasuda lihaskrambid või -spasmid, väsimus ja nõrkus;
- mööduv närvipõletik, mis põhjustab jäsemete valu, nõrkust ja halvatust (Guillaini-Barré sündroom); peaaugu põletik, mis võib avaldada segasuse, palaviku, mäluhäirete või krambihoogudena (entsefaliit); valu, tuimus, torkimistunne või nõrkus kätes või jalgades; kusepõie- või sooleprobleemid, kaasa arvatud tihedam urineerimisvajadus, uriinipidamatus, urineerimisraskus ja kõhukinnisus (müeliit); nägemisnärvi turse, mis võib põhjustada nägemise kaotust ühes või mõlemas silmas, valu silma liigutamisel ja/või värvide nägemise kadu (nägemisnärvi põletik); pea- ja seljaaju ümbritseva kesta põletik, mis võib avaldada kaelakanguse, peavalu, palaviku, silmade valgustundlikkuse, iivelduse või oksendamisenäht (meningiit);
- veresoonte põletik;
- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankrease eksokriinne alatalitus); peensoole mulgustumine; tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist);
- sapijuhade põletik;
- sügelus, naha villistumine, ketendamine või haavad ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal (Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermise nekrolüüs); valulikud punased nahaalused muhud;
- haigus, mille puhul immuunsüsteem ründab näärmeid, mis toodavad kehale selliseid nõresid, nagu pisarad ja sülg (Sjögreni sündroom);
- põiepõletik, mis võib avaldada sagedase ja/või valuliku urineerimisena, uriinipakitsusena, vere esinemisena uriinis, valu või survena alakõhus.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes KEYTRUDA manustamisel veenisiseses infusioonina koos keemiaravi, kiiritusravi või keemiaravi ja kiiritusravi kombinatsiooniga:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- vere punaliblede arvu vähenemine; vere valgeliblede (neutrofiilid) arvu vähenemine; vereliistakute arvu vähenemine (teil tekivad kergemini verevalumid või veritsused);
- vähenenud kilpnäärme aktiivsus;
- vere kaaliumisisalduse vähenemine; vähenenud näljatunne;
- unehäired;

- närvipõletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, torkimistunnet või põletavat valu kätes ja jalgades; peavalu;
- õhupuudus; kõha;
- kõhulahtisus; iiveldus; oksendamine; kõhuvalu; kõhukinnisus;
- nahalööve; juuste väljalangemine; sügelus;
- valu lihastes ja luudes; liigesevalu;
- väsimustunne; ebatavaline väsimus või nõrkus; palavik; tursed;
- maksaensüüm alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres; maksaensüüm aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuinfektsioon;
- vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine koos palavikuga; vere valgeliblede (leukotsüüdid, lümfotsüüdid) arvu vähenemine;
- ravimi manustamisega seotud reaktsioon;
- neerupealistes toodetud hormoonide vähenenud eritumine; kilpnäärme ületalitlus; kilpnäärme põletik;
- naatriumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine veres;
- peeringlus, maitsetundlikkuse muutus;
- silmade kuivus;
- ebanormaalne südamerütm;
- kõrge vererõhk;
- kopsupõletik;
- soolte põletik; maopõletik; suukuivus;
- maksapõletik;
- punane nahapinnast kõrgem lööve, mõnikord koos villidega; nahapõletik; aknetaoline nahaprobleem; kuiv, sügelev nahk;
- lihaste valulikkus või hellus; valu kätes või jalgades; liigesevalu koos tursega;
- järsku tekkinud neerukahjustus;
- gripitaoline haigus; külmavärinad;
- bilirubiini sisalduse suurenemine veres; maksaensüüm aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres; kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüsides; kaltsiumi sisalduse suurenemine veres.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- põletikuline vastus vere punaliblede suhtes; vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine;
- ajuripatsi (aju põhjal asuv nääre) põletik;
- 1. tüüpi suhkurtõbi, kaasa arvatud diabeetiline ketoatsidoos;
- peaaegu põletik, mille korral võivad esineda segasus, palavik, mäluhäired või krampid (entsefaliit); krampihood; energiapuudus;
- silmade põletik; silma valu, ärritus, sügelus või punetus; ebamugav valgustundlikkus; täpid nägemisväljas;
- südamelihase põletik, mis võib põhjustada õhupuudust, ebaregulaarset südametööd, väsimustunnet või valu rinnus (müokardiit); südamepauna põletik, mis võib avalduda valuna rinnus, hingelduse või väsimustundena (perikardiit); vedeliku kogunemine südame ümber;
- veresoonte põletik;
- kõhunäärme põletik; haavand, mis tekib mao limaskestal või peensoole ülaosas;
- nahapaksendid, mõnikord ketendus, nahamoodustised; värvi kaotanud laigud nahal; väikesed punnid, kühmud või haavandid nahal;
- kõõlustupepõletik;
- neerupõletik; kusepõie põletik, mille korral võivad esineda sage ja/või valulik urineerimine, urineerimistung, veri uriinis, valu või survetunne alakõhus;
- amülaasi (tärglist lõhustav ensüüm) aktiivsuse suurenemine.

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- põletikuline vastus vereliistakute suhtes;

- immuunsüsteemihäire, mis võib mõjutada kopsusid, nahka, silmi ja/või lümfisõlmi (sarkoidoos);
- kõrvalkilpnäärme alatalitus, millega võivad kaasuda lihaskrambid või -spasmid, väsimus ja nõrkus;
- seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kergesti; mööduv närvipõletik, mis põhjustab jäsemete valu, nõrkust ja halvatust (Guillaini-Barré sündroom); valu, tuimus, torkimistunne või nõrkus kätes või jalgades; kusepõie- või sooleprobleemid, kaasa arvatud tihedam urineerimisvajadus, uriinipidamatus, urineerimisraskus ja kõhukinnisus (müeliit); nägemisnärvi turse, mis võib põhjustada nägemise kaotust ühes või mõlemas silmas, valu silmade liigutamisel ja/või värvinägemise kadu (nägemisnärvi põletik); selja- ja peaaju ümbritseva kelme põletik, mis võib põhjustada kaela jäikust, peavalu, palavikku, silmade tundlikkust valguse suhtes, iiveldust või oksendamist (meningiit);
- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankrease eksokriinne alatalitus); auk peensoole seinas; tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist);
- sapiteede põletik;
- sügelus, naha villistumine, irdumine või haavandumine ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite piirkonna limaskestadel (Stevensi-Johnsoni sündroom), valulikud punased nahaalused punnid; juuste värvimuutused;
- haigus, mille puhul immuunsüsteem ründab näärmeid, mis toodavad kehale selliseid nõresid, nagu pisarad ja sülg (Sjögreni sündroom).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes KEYTRUDA manustamisel veenisiseses infusioonina koos aksitiniibi või lenvatiniibiga:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- kuseteede infektsioonid (urineerimissageduse suurenemine ja valu urineerimisel)
- vere punaliblede arvu vähenemine;
- kilpnäärme alatalitus;
- vähenenud näljatunne;
- peavalu; maitsetundlikkuse muutused;
- kõrge vererõhk;
- õhupuudus; kõha;
- kõhulahtisus; kõhuvalu; iiveldus; oksendamine; kõhukinnisus;
- nahalööve; sügelus;
- liigesevalu; valu lihastes ja luudes; lihaste valu, valulikkus või hellus; valu kätes või jalgades;
- väsimustunne; ebatavaline väsimus või nõrkus; tursed; palavik;
- rasvasid lagundava ensüümi lipaasi aktiivsuse suurenemine; maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres; kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüsides.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuinfektsioon;
- vere valgeliblede (neutrofiilide, lümfotsüütide, leukotsüütide) arvu vähenemine; vereliistakute arvu vähenemine (kergesti tekkivad verevalumid või veritsused);
- ravimi manustamisega seotud reaktsioon;
- neerupealiste poolt toodetavate hormoonide hulga vähenemine; kilpnäärme ületalitus; kilpnäärme põletik;
- naatriumi, kaaliumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine veres;
- unehäired;
- pearinglus; närvipõletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, torkimistunnet või põletavat valu kätes ja jalgades; energiapuudus;
- silmade kuivus;
- ebanormaalne südamerütm;
- kopsupõletik;
- soole põletik; kõhunäärme põletik; maopõletik; suukuivus;
- maksapõletik;

- punane nahapinnast kõrgem lööve, mõnikord koos villidega; nahapõletik; kuiv nahk; aknelaadsed nahaprobleemid; juuste väljalangemine;
- liigesevalu koos tursetega;
- neerupõletik;
- gripitaoline haigus; külmavärinad;
- tõrklis löhustava ensüümi amülaasi aktiivsuse suurenemine; bilirubiini sisalduse suurenemine veres; maksaensüüm aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres; kaltsiumisisalduse suurenemine veres.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine;
- ajuripatsi (aju põhjal asuv nääre) põletik;
- 1. tüüpi suhkurtõbi, kaasa arvatud diabeetiline ketoatsidoos;
- seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kergesti; peaaegu põletik, mis võib avalduda segasuse, palaviku, mäluprobleemide või krampihoogudena (entsefaliit);
- silmade põletik; silma valu, ärritus, sügelus või punetus; ebamugav tundlikkus valguse suhtes; täpid vaateväljas;
- südamelihase põletik, mis võib avalduda õhupuuduse, ebaregulaarse südame töö, väsimustundena või põhjustada valu rinnus (müokardiit); vedeliku kogunemine südame ümber;
- veresoonte põletik;
- haavand, mis tekib mao limaskestal või peensoole ülasosas;
- kuiv, sügelev nahk; paksenenud, mõnikord ketendav nahakasv; värvi kaotanud laigud nahal; väikesed punetavad muhud, külmud või haavad nahal; juuste värvuse muutused;
- kõõluseid ümbritseva kõõlustupe põletik.

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- kõrvalkilpnäärme alatalitus, millega võivad kaasuda lihaskrambid või -spasmid, väsimus ja nõrkus;
- nägemisnärvi turse, mis võib põhjustada nägemise kaotust ühes või mõlemas silmas, valu silma liigutamisel ja/või värvide nägemise kadu (nägemisnärvi põletik);
- peensoole mulgustus;
- sügelus, nahal villide teke, naha ketendamine või haavad ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal (toksiiline epidermise nekrolüüs või Stevensi-Johnsoni sündroom);
- haigus, mille puhul immuunsüsteem ründab näärmeid, mis toodavad kehale selliseid nõrseid, nagu pisarad ja sülg (Sjögreni sündroom);
- põiepõletik. Nähud ja sümptomid võivad olla näiteks sage ja/või valulik urineerimine, uriinipakitsus, veri uriinis, valu või surve alakõhus.

Muud teatatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankreease eksokriinne alatalitus); tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist).

KEYTRUDA manustamisel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga esineb löövet sagedamini kui ainult KEYTRUDA manustamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas KEYTRUDAt säilitada

Avamata viaal

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ettevalmistatud süstal

KEYTRUDA süstelahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus kohe pärast viaali sisu süstlasse tõmbamist on tõestatud kuni 30 päeva temperatuuril 2 °C kuni 8 °C (valguse eest kaitstult) ja kuni 24 tundi toatemperatuuril (toavalguses). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe ära kasutada, kui see on viaalist süstlasse tõmmatud. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 8 tundi toatemperatuuril või 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. 24-tunnine periood võib sisaldada kuni 8 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C) säilitamist. Ravim tuleb hävitada, kui säilitusaeg ületab need piirid. Külmkapis hoitud täidetud süstlal tuleb enne manustamist lasta soojeneda toatemperatuurini vähemalt 30 minuti jooksul. Täidetud süstlal ei tohi lasta külmuda.

Kasutamata jäänud lahust ei tohi alles hoida korduvaks süsteks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KEYTRUDA sisaldab

Toimeaine on pembrolizumab.

Üks 2,4 ml süstelahuse viaal sisaldab 395 mg pembrolizumabi. Üks 4,8 ml süstelahuse viaal sisaldab 790 mg pembrolizumabi.

Üks ml süstelahust sisaldab 165 mg pembrolizumabi.

Teised koostisosad on rekombinantne alfaberahüaluronidaas, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, sahharoos, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas KEYTRUDA välja näeb ja pakendi sisu

KEYTRUDA on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus, pH 5,3...5,9. See on saadaval karpides, mis sisaldavad ühte klaasviaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Valmistamine ja manustamine

KEYTRUDA süstelahust tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

KEYTRUDA süstelahus on kasutamiseks valmis. Ärge lahjendage KEYTRUDA süstelahust.

Ärge loksutage viaali.

Süstla ettevalmistamine

- Laske KEYTRUDA süstelahuse viaalil soojeneda toatemperatuurini vähemalt 30 minuti jooksul.
- Enne manustamiseks ettevalmistamist võib läbitorkamata viaal olla külmikust väljas (temperatuuril kuni 25 °C) kuni 24 tundi.
- Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et ei esineks nähtavaid osakesi ega värvuse muutust. KEYTRUDA süstelahus on selge kuni kergelt opalestseeruv värvitu kuni kergelt kollane lahus. Nähtavate osakeste esinemisel tuleb viaal ära visata.
- KEYTRUDA süstelahus sobib kasutamiseks polüpropüleenist ja polükarbonaadist süstlamaterjalide ning roostevabast terasest ülekande- ja süstenõeltega.
- Tõmmake vajalik maht, mis vastab soovitatavale annusele (kas 2,4 ml (395 mg) või 4,8 ml (790 mg)), steriilse ülekandenõela (soovitatav 18...21G) abil steriilsesse süstlasse. Et vältida nõela ummistumist, vahetage nõel 25...30G 13 mm hüpodermilise süstenõela vastu vahetult enne subkutaanset süstet.

Ettevalmistatud süstla säilitamine

- Ravimpreparaat ei sisalda säilitusaineid ja tuleb ära kasutada kohe pärast viaalist välja tõmbamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, tuleb KEYTRUDA süstelahust sisaldavat süstalt säilitada koos ülekandenõelaga, millele on pandud kork (ettevalmistatud süstla säilitamisaega vt lõik 5).
- Külmkapis hoidmise korral tuleb täidetud süstlal enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini vähemalt 30 minuti jooksul.
- Täidetud süstlal ei tohi lasta külmuda.

Manustamine

- Süstige KEYTRUDA süstelahus reie või kõhu subkutaansesse koesse, vältides 5 cm laiust ala naba ümbruses. Ravimit ei tohi süstida kohtadesse, kus nahk on kahjustatud, haavanditega, verevalumitega, armistunud, ketendav või punaste laikudega. Süstige üks 2,4 ml annus KEYTRUDA süstelahust (395 mg) subkutaanselt iga 3 nädala järel 1 minuti jooksul. Süstige üks 4,8 ml annus KEYTRUDA süstelahust (790 mg) subkutaanselt iga 6 nädala järel 2 minuti jooksul. Iga järgmise süste puhul tuleb süstekohti vahetada. Ravi ajal KEYTRUDA süstelahusega ärge manustage teisi subkutaanseid ravimpreparaate KEYTRUDA süstelahusega samasse kohta.
- KEYTRUDA on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali alles jäänud ravim tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.