

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna boćica s 4 ml koncentrata sadrži 100 mg pembrolizumaba.

Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg pembrolizumaba.

Pembrolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na receptor programirane stanične smrti-1 (engl. *programmed cell death-1*, PD-1) (izotip IgG4/kapa s promjenom u slijedu sekvene za stabilizaciju u Fc regiji) i koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do bijedo žuta otopina (pH 5,2 – 5,8).

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Melanom

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za liječenje uznapredovalog (neresekabilnog ili metastatskog) melanoma u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina.

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za adjuvantno liječenje melanoma stadija IIB, IIC ili III u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina koji su podvrgnuti potpunoj resekciji (vidjeti dio 5.1).

#### Karcinom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung carcinoma*, NSCLC)

KEYTRUDA je u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži platinu za neoadjuvantno liječenje, a zatim u monoterapiji za adjuvantno liječenje, indicirana za liječenje resekabilnog karcinoma pluća nemalih stanica u odraslih koji su izloženi visokom riziku od recidiva (za kriterije za odabir bolesnika vidjeti dio 5.1).

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za adjuvantno liječenje karcinoma pluća nemalih stanica u odraslih koji su izloženi visokom riziku od recidiva nakon potpune resekcije i kemoterapije utemeljene na platini (za kriterije za odabir bolesnika vidjeti dio 5.1).

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za prvu liniju liječenja metastatskog karcinoma pluća nemalih stanica u odraslih čiji tumori eksprimiraju PD-L1 uz udio tumorskih stanica s ekspresijom (engl. *tumour proportion score*, TPS)  $\geq 50\%$  i koji nisu pozitivni na tumorske mutacije gena EGFR ili ALK.

KEYTRUDA je u kombinaciji s pemtreksedom i kemoterapijom koja sadrži platinu indicirana za prvu liniju liječenja metastatskog neskvamoznog karcinoma pluća nemalih stanica u odraslih čiji tumori nisu pozitivni na mutacije gena EGFR ili ALK.

KEYTRUDA je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom ili nab-paklitakselom indicirana za prvu liniju liječenja metastatskog skvamoznog karcinoma pluća nemalih stanica u odraslih.

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma pluća nemalih stanica u odraslih čiji tumori eksprimiraju PD-L1 uz TPS  $\geq 1\%$  i koji su prethodno primili najmanje jedan kemoterapijski protokol. Bolesnici pozitivni na tumorske mutacije gena EGFR ili ALK trebaju također primiti ciljanu terapiju prije nego što prime lijek KEYTRUDA.

#### Klasični Hodgkinov limfom (kHL)

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 ili više godina s relapsirajućim ili refraktornim klasičnim Hodgkinovim limfomom kod kojih je autologna transplantacija matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplant*, ASCT) bila neuspješna ili koji su prethodno primili najmanje dvije terapije ako nisu pogodni za ASCT.

#### Urotelni karcinom

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma u odraslih bolesnika prethodno liječenih kemoterapijom koja je sadržavala platinu (vidjeti dio 5.1).

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma u odraslih bolesnika koji nisu pogodni za kemoterapiju koja sadrži cisplatin i u kojih tumori eksprimiraju PD-L1 s kombiniranim pozitivnim rezultatom (engl. *combined positive score*, CPS)  $\geq 10$  (vidjeti dio 5.1).

#### Karcinom skvamoznih stanica glave i vrata (engl. *head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC)

KEYTRUDA kao monoterapija ili u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži platinu i 5-fluorouracil (5-FU) indicirana je za prvu liniju liječenja metastatskog ili neresektibilnog rekurentnog karcinoma skvamoznih stanica glave i vrata u odraslih bolesnika čiji tumori eksprimiraju PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$  (vidjeti dio 5.1).

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za liječenje rekurentnog ili metastatskog karcinoma skvamoznih stanica glave i vrata u odraslih bolesnika čiji tumori eksprimiraju PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$  i čija bolest progredira tijekom ili nakon kemoterapije koja sadrži platinu (vidjeti dio 5.1).

#### Karcinom bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma*, RCC)

KEYTRUDA je u kombinaciji s aksitinibom indicirana za prvu liniju liječenja uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica u odraslih (vidjeti dio 5.1).

KEYTRUDA je u kombinaciji s lenvatinibom indicirana za prvu liniju liječenja uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica u odraslih (vidjeti dio 5.1).

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica kod povećanog rizika od recidiva nakon nefrektomije ili nakon nefrektomije i resekcije metastatskih lezija (za kriterije za odabir bolesnika vidjeti dio 5.1).

#### Karcinomi s visokom mikrosatelitskom nestabilnosti (engl. *microsatellite instability high*, MSI-H) ili nedostatkom mehanizma popravka pogrešno spojenih baza (engl. *mismatch repair deficient*, dMMR)

##### *Kolorektalni karcinom (engl. *colorectal cancer*, CRC)*

KEYTRUDA kao monoterapija je indicirana za liječenje MSI-H ili dMMR kolorektalnog karcinoma u odraslih bolesnika u sljedećim fazama liječenja:

- za prvu liniju liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma;

- za liječenje neresektabilnog ili metastatskog kolorektalnog karcinoma nakon prethodne kombinirane terapije temeljene na fluoropirimidinu.

#### *Drugi karcinomi osim kolorektalnog karcinoma*

KEYTRUDA kao monoterapija indicirana je za liječenje sljedećih MSI-H ili dMMR tumora u odraslih:

- uznapredovalog ili rekurentnog karcinoma endometrija u bolesnica koje su doživjele progresiju bolesti tijekom ili nakon prethodnog liječenja terapijom koja je sadržavala platinu u bilo kojoj fazi liječenja (engl. *any setting*) i koje nisu kandidati za kurativni kirurški zahvat ili radioterapiju;
- neresektabilnog ili metastatskog karcinoma želuca, tankog crijeva ili žučnog mjehura i vodova u bolesnika koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom ili nakon najmanje jedne prethodne terapije.

#### Karcinom jednjaka

KEYTRUDA je u kombinaciji s kemoterapijom temeljenoj na platini i fluoropirimidinu indicirana za prvu liniju liječenja lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog karcinoma jednjaka u odraslih bolesnika čiji tumori eksprimiraju PD-L1 s CPS-om  $\geq 10$  (vidjeti dio 5.1).

#### Trostruko negativan rak dojke (engl. *triple-negative breast cancer, TNBC*)

KEYTRUDA je u kombinaciji s kemoterapijom za neoadjuvantno liječenje, a zatim u monoterapiji za adjuvantno liječenje nakon kirurškog zahvata, indicirana za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili ranim trostruko negativnim rakom dojke s visokim rizikom od recidiva (vidjeti dio 5.1).

KEYTRUDA je u kombinaciji s kemoterapijom indicirana za liječenje lokalno recidivirajućeg neresektabilnog ili metastatskog trostruko negativnog raka dojke u odraslih bolesnika čiji tumori eksprimiraju PD-L1 s CPS-om  $\geq 10$  i koji prethodno nisu primili kemoterapiju za metastatsku bolest (vidjeti dio 5.1).

#### Karcinom endometrija (engl. *endometrial carcinoma, EC*)

KEYTRUDA je u kombinaciji s lenvatinibom indicirana za liječenje uznapredovalog ili rekurentnog karcinoma endometrija u odraslih bolesnica koje su doživjele progresiju bolesti tijekom ili nakon prethodnog liječenja terapijom koja je sadržavala platinu u bilo kojoj fazi liječenja i koje nisu kandidati za kurativni kirurški zahvat ili radioterapiju.

#### Rak vrata maternice

KEYTRUDA je u kombinaciji s kemoterapijom i bevacizumabom ili bez njega indicirana za liječenje perzistentnog, rekurentnog ili metastatskog raka vrata maternice u odraslih bolesnica čiji tumori eksprimiraju PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$ .

#### Adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja

KEYTRUDA je u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu indicirana za prvu liniju liječenja lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog HER2-pozitivnog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja u odraslih bolesnika čiji tumori eksprimiraju PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$ .

KEYTRUDA je u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu indicirana za prvu liniju liječenja lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog HER2-negativnog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja u odraslih bolesnika čiji tumori eksprimiraju PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$  (vidjeti dio 5.1).

## Karcinom žučnog mjeđura i vodova (engl. biliary tract carcinoma, BTC)

KEYTRUDA je u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom indicirana za prvu liniju liječenja lokalno uznapredovalog neresektibilnog ili metastatskog karcinoma žučnog mjeđura i vodova u odraslih bolesnika.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u liječenju raka.

#### Testiranje na PD-L1

Ako je tako navedeno u indikaciji, odabir bolesnika za liječenje lijekom KEYTRUDA koji se temelji na tumorskoj ekspresiji PD-L1 mora se potvrditi validiranim testom (vidjeti dijelove 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1).

#### Testiranje na MSI/MMR

Ako je tako navedeno u indikaciji, odabir bolesnika za liječenje lijekom KEYTRUDA koji se temelji na tumorskom statusu MSI-H/dMMR mora se potvrditi validiranim testom (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1).

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka KEYTRUDA u odraslih bolesnika iznosi 200 mg svaka 3 tjedna ili 400 mg svakih 6 tjedana, a primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta.

Preporučena doza lijeka KEYTRUDA u monoterapiji u pedijatrijskih bolesnika s kHL-om u dobi od 3 ili više godina ili bolesnika s melanomom u dobi od 12 ili više godina iznosi 2 mg/kg tjelesne težine (TT) (do najviše 200 mg) svaka 3 tjedna, a primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta.

Kod primjene u kombinaciji s drugim lijekovima, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za istodobno primijenjene lijekove.

Bolesnike treba liječiti lijekom KEYTRUDA do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti (te do maksimalnog trajanja liječenja ako je navedeno za određenu indikaciju). Primjećeni su netipični odgovori (tj. početno prolazno povećanje veličine tumora ili nastanak novih malih lezija unutar prvih nekoliko mjeseci, nakon čega je uslijedilo smanjenje tumora). Preporučuje se nastaviti liječenje u klinički stabilnih bolesnika koji pokazuju početne znakove progresije bolesti, dok se progresija bolesti ne potvrdi.

Za adjuvantno liječenje melanoma, NSCLC-a ili RCC-a lijek KEYTRUDA treba primjenjivati do recidiva bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili tijekom najviše godinu dana.

Za neoadjuvantno i adjuvantno liječenje resekabilnog NSCLC-a bolesnici najprije trebaju primati neoadjuvantnu terapiju lijekom KEYTRUDA u kombinaciji s kemoterapijom, i to 4 doze od 200 mg svaka 3 tjedna ili 2 doze od 400 mg svakih 6 tjedana, odnosno do progresije bolesti koja onemogućuje definitivan kirurški zahvat ili pojave neprihvatljive toksičnosti, a zatim trebaju primati adjuvantnu terapiju lijekom KEYTRUDA u monoterapiji, i to 13 doza od 200 mg svaka 3 tjedna ili 7 doza od 400 mg svakih 6 tjedana, odnosno do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici u kojih dođe do progresije bolesti koja onemogućuje definitivan kirurški zahvat ili neprihvatljive toksičnosti povezane s lijekom KEYTRUDA tijekom neoadjuvantnog liječenja u kombinaciji s kemoterapijom ne smiju primati monoterapiju lijekom KEYTRUDA za adjuvantno liječenje.

Za neoadjuvantno i adjuvantno liječenje TNBC-a bolesnici najprije trebaju primati neoadjuvantnu terapiju lijekom KEYTRUDA u kombinaciji s kemoterapijom, i to 8 doza od 200 mg svaka 3 tjedna ili 4 doze od 400 mg svakih 6 tjedana, odnosno do progresije bolesti koja onemogućuje definitivan

kirurški zahvat ili pojave neprihvatljive toksičnosti, a zatim trebaju primati adjuvantnu terapiju lijekom KEYTRUDA u monoterapiji, i to 9 doza od 200 mg svaka 3 tjedna ili 5 doza od 400 mg svakih 6 tjedana, odnosno do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici u kojih dođe do progresije bolesti koja onemogućuje definitivan kirurški zahvat ili neprihvatljive toksičnosti povezane s lijekom KEYTRUDA tijekom neoadjuvantnog liječenja u kombinaciji s kemoterapijom ne smiju primati monoterapiju lijekom KEYTRUDA za adjuvantno liječenje.

*Odgoda primjene doze ili prekid liječenja (vidjeti i dio 4.4)*

Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka KEYTRUDA. Za zbrinjavanje nuspojava potrebno je odgoditi ili prekinuti primjenu lijeka KEYTRUDA kako je opisano u Tablici 1.

**Tablica 1: Preporučena prilagodba liječenja lijekom KEYTRUDA**

Imunološki uzrokovane nuspojave	Težina	Modifikacija liječenja
Pneumonitis	2. stupanj	Odgoditi dok se nuspojave ne poboljšaju na 0. ili 1. stupanj*
	3. ili 4. stupanj, ili rekurentan 2. stupanj	Trajno prekinuti
Kolitis	2. ili 3. stupanj	Odgoditi dok se nuspojave ne poboljšaju na 0. ili 1. stupanj*
	4. stupanj ili rekurentan 3. stupanj	Trajno prekinuti
Nefritis	2. stupanj s vrijednostima kreatinina $>1,5$ do $\leq 3$ puta iznad gornje granice normale (GGN)	Odgoditi dok se nuspojave ne poboljšaju na 0. ili 1. stupanj*
	$\geq 3$ . stupanj s vrijednostima kreatinina $>3$ puta iznad GGN-a	Trajno prekinuti
Endokrinopatije	Insuficijencija nadbubrežnih žljezda i hipofizitis 2. stupnja	Odgoditi primjenu dok se ne uspostavi kontrola nuspojave nadomjeskom hormona
	Insuficijencija nadbubrežnih žljezda 3. ili 4. stupnja ili simptomatski hipofizitis	Odgoditi dok se nuspojave ne poboljšaju na 0. ili 1. stupanj*
	Šećerna bolest tipa 1 povezana sa hiperglikemijom $\geq 3$ . stupnja (glukoza $>250$ mg/dl ili $>13,9$ mmol/l) ili povezana s ketoacidozom	Za bolesnike s endokrinopatijama 3. ili 4. stupnja koje su se poboljšale do 2. ili nižeg stupnja i koje se kontrolira nadomjeskom hormona, prema potrebi, može se razmotriti nastavak liječenja pembrolizumabom nakon postupnog snižavanja doze kortikosteroida, ukoliko je potrebno. U protivnom, liječenje treba prekinuti.
	Hipertireoza $\geq 3$ . stupnja	
	Hipotireoza	Hipotireoza se može zbrinuti nadomjesnom terapijom bez prekida liječenja.
Hepatitis	2. stupanj s vrijednostima aspartat aminotransferaze (AST) ili alanin aminotransferaze (ALT) $>3$ do 5 puta iznad GGN-a ili ako je ukupni bilirubin $>1,5$ do 3 puta iznad GGN-a	Odgoditi dok se nuspojave ne poboljšaju na 0. ili 1. stupanj*
<b>NAPOMENA:</b> za bolesnike s RCC-om koji se liječe pembrolizumabom u kombinaciji s aksitinibom i imaju	$\geq 3$ . stupanj s vrijednostima AST-a ili ALT-a $>5$ puta iznad GGN-a ili ako je ukupni bilirubin $>3$ puta iznad GGN-a	Trajno prekinuti

<b>Imunološki uzrokovane nuspojave</b>	<b>Težina</b>	<b>Modifikacija liječenja</b>
povišene vrijednosti jetrenih enzima vidjeti smjernice za doziranje navedene nakon ove tablice.	U slučaju jetrenih metastaza s početnim vrijednostima porasta AST-a ili ALT-a 2. stupnja, hepatitis u kojem AST ili ALT porastu za $\geq 50\%$ i povišenje traje $\geq 1$ tjedna	Trajno prekinuti
Kožne reakcije	3. stupanj ili sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)	Odgoditi dok se nuspojave ne poboljšaju na 0. ili 1. stupanj*
	4. stupanj ili potvrđeni SJS ili TEN	Trajno prekinuti
<b>Ostale imunološki uzrokovane nuspojave</b>	Ovisno o težini i vrsti reakcije (2. stupanj ili 3. stupanj)	Odgoditi dok se nuspojave ne poboljšaju na 0. ili 1. stupanj*
	Miokarditis 3. ili 4. stupnja Encefalitis 3. ili 4. stupnja Guillain-Barréov sindrom 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti
	4. stupanj ili rekurentan 3. stupanj	Trajno prekinuti
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti
<b>Reakcije na infuziju</b>		

Napomena: Stupnjevi toksičnosti su u skladu sa Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave nacionalnog instituta za rak verzija 4.0 (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (NCI-CTCAE v.4).

\* Ako se toksičnost povezana s liječenjem ne poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana nakon primjene posljednje doze lijeka KEYTRUDA ili ako se doza kortikosteroida unutar 12 tjedana ne može smanjiti na  $\leq 10$  mg prednizona ili ekvivalenta na dan, liječenje lijekom KEYTRUDA potrebno je trajno prekinuti.

Nije poznata sigurnost ponovnog uvođenja liječenja pembrolizumabom u bolesnika koji su prethodno imali imunološki uzrokovani miokarditis.

Liječenje lijekom KEYTRUDA u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji potrebno je trajno prekinuti u slučaju imunološki uzrokovanih nuspojava 4. stupnja ili rekurentnih imunološki uzrokovanih nuspojava 3. stupnja, osim ako nije drugačije navedeno u Tablici 1.

U slučaju hematološke toksičnosti 4. stupnja, samo u bolesnika s kHL-om primjenu lijeka KEYTRUDA treba odgoditi dok se nuspojave ne poboljšaju na 0. ili 1. stupanj.

#### *KEYTRUDA u kombinaciji s aksitinibom kod RCC-a*

Za bolesnike s RCC-om koji se liječe lijekom KEYTRUDA u kombinaciji s aksitinibom, za informacije o doziranju aksitiniba vidjeti njegov sažetak opisa svojstava lijeka. Kod primjene u kombinaciji s pembrolizumabom može se razmotriti povećavanje doze aksitiniba iznad početne doze od 5 mg u intervalima od šest tjedana ili dulje (vidjeti dio 5.1).

#### *U slučaju povišenih vrijednosti jetrenih enzima u bolesnika s RCC-om liječenih lijekom KEYTRUDA u kombinaciji s aksitinibom:*

- ako su ALT ili AST  $\geq 3$  puta, ali  $<10$  puta iznad GGN-a bez istodobne vrijednosti ukupnog bilirubina  $\geq 2$  puta iznad GGN-a, potrebno je odgoditi i primjenu lijeka KEYTRUDA i primjenu aksitiniba dok se te nuspojave ne poboljšaju na 0. ili 1. stupanj. Može se razmotriti liječenje kortikosteroidima. Nakon oporavka, može se razmotriti ili ponovno uvođenje samo jednog od lijekova ili ponovno uvođenje obaju lijekova jednog za drugim. Ako se ponovno uvodi aksitinib, može se razmotriti smanjenje doze u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za aksitinib.
- ako su ALT ili AST  $\geq 10$  puta iznad GGN-a ili  $>3$  puta iznad GGN-a uz istodobnu vrijednost ukupnog bilirubina  $\geq 2$  puta iznad GGN-a, potrebno je trajno prekinuti i primjenu lijeka KEYTRUDA i primjenu aksitiniba, a može se razmotriti liječenje kortikosteroidima.

### KEYTRUDA u kombinaciji s lenvatinibom

Kod primjene u kombinaciji s lenvatinibom, po potrebi treba privremeno prekinuti primjenu jednog ili oba lijeka. Primjenu lenvatiniba treba odgoditi, nastaviti u smanjenoj dozi ili trajno prekinuti u skladu s uputama u sažetku opisa svojstava lijeka za lenvatinib kad se primjenjuje u kombinaciji s pembrolizumabom. Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka KEYTRUDA.

Bolesnicima liječenim lijekom KEYTRUDA mora se dati kartica za bolesnika i mora ih se obavijestiti o rizicima lijeka KEYTRUDA (također vidjeti uputu o lijeku).

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagodjavati dozu u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagodjavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. KEYTRUDA se nije ispitivala u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagodjavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. KEYTRUDA se nije ispitivala u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka KEYTRUDA u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene, uz izuzetak pedijatrijskih bolesnika s melanomom ili kHL-om. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

### Način primjene

KEYTRUDA je namijenjena za intravensku primjenu. Mora se primijeniti infuzijom tijekom 30 minuta. KEYTRUDA se ne smije primijeniti intravenski brzom ili bolusnom injekcijom.

Kada se KEYTRUDA primjenjuje kao dio kombinirane terapije koja uključuje intravensku kemoterapiju, KEYTRUDA se treba primijeniti prva.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Ocjena PD-L1 statusa

Pri ocjenjivanju PD-L1 statusa tumora važno je odabrati dobro validiranu i robusnu metodologiju kako bi se minimizirala mogućnost lažno negativnih ili lažno pozitivnih nalaza.

#### Imunološki uzrokovane nuspojave

U bolesnika liječenih pembrolizumabom javile su se imunološki uzrokovane nuspojave, uključujući teške slučajevе i slučajevе sa smrtnim ishodom. Većina imunološki uzrokovanih nuspojava koje se javljaju za vrijeme liječenja pembrolizumabom je bila reverzibilna te se zbrinjavala privremenim prekidom liječenja pembrolizumabom, primjenom kortikosteroida i/ili potpornom skrbi. Imunološki

uzrokovane nuspojave javile su se također nakon posljednje doze pembrolizumaba. Mogu se simultano pojaviti imunološki uzrokovane nuspojave koje zahvaćaju više od jednog organskog sustava.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave, potrebno je osigurati odgovarajuću procjenu radi potvrde etiologije ili isključivanja drugih uzroka. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je odgoditi primjenu pembrolizumaba i primijeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja do  $\leq 1$ . stupnja, treba početi postupno snižavati dozu kortikosteroida i nastaviti je snižavati tijekom najmanje 1 mjeseca. Na osnovi ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika u kojih se imunološki uzrokovane nuspojave nisu mogle kontrolirati uporabom kortikosteroida, može se razmotriti primjena drugih sistemskih imunosupresiva.

Pembrolizumab se može ponovno uvesti unutar 12 tjedana nakon posljednje doze lijeka KEYTRUDA ako se nuspojava poboljša do  $\leq 1$ . stupnja težine i ako je doza kortikosteroida snižena na  $\leq 10$  mg prednizona ili ekvivalenta na dan.

Liječenje pembrolizumabom se mora trajno prekinuti u slučaju da se ponovno pojavi bilo koja imunološki uzrokovana nuspojave 3. stupnja i u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave toksičnosti 4. stupnja, osim endokrinopatija koje se mogu kontrolirati nadomjesnim hormonima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Imunološki uzrokovani pneumonitis

U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljen je pneumonitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Sumnja na pneumonitis se mora potvrditi radiografskim oslikavanjem i isključiti druge uzroke. U slučaju događaja  $\geq 2$ . stupnja potrebno je primijeniti kortikosteroide (početna doza od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta, koja se zatim postupno snižava), odgoditi primjenu pembrolizumaba u slučaju pneumonitisa 2. stupnja te trajno prekinuti u slučaju pneumonitisa 3. stupnja, 4. stupnja ili rekurentnog pneumonitisa 2. stupnja (vidjeti dio 4.2).

#### Imunološki uzrokovani kolitis

U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljen je kolitis (vidjeti dio 4.8). Potrebno je nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa te isključiti druge uzroke. U slučaju događaja  $\geq 2$ . stupnja potrebno je primijeniti kortikosteroide (početna doza od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta, koja se zatim postupno snižava), odgoditi primjenu pembrolizumaba u slučaju kolitisa 2. ili 3. stupnja te trajno prekinuti u slučaju kolitisa 4. stupnja ili rekurentnog kolitisa 3. stupnja (vidjeti dio 4.2). Treba razmotriti potencijalni rizik od gastrointestinalne perforacije.

#### Imunološki uzrokovani hepatitis

U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljen je hepatitis (vidjeti dio 4.8). Potrebno je nadzirati bolesnike zbog mogućih promjena u funkciji jetre (na početku liječenja, periodički tijekom liječenja i prema potrebi na temelju kliničke procjene) i pojave simptoma hepatitisa te isključiti druge uzroke. Potrebno je primijeniti kortikosteroide (početna doza od 0,5-1 mg/kg/dan [za događaje 2. stupnja] i 1-2 mg/kg/dan [za događaje  $\geq 3$ . stupnja] prednizona ili ekvivalenta, koja se zatim postupno snižava) te, ovisno o težini povišenja vrijednosti jetrenih enzima, odgoditi ili prekinuti primjenu pembrolizumaba (vidjeti dio 4.2).

#### Imunološki uzrokovani nefritis

U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljen je nefritis (vidjeti dio 4.8). Potrebno je nadzirati bolesnike zbog promjena u funkciji bubrega te isključiti druge uzroke disfunkcije bubrega. U slučaju događaja  $\geq 2$ . stupnja potrebno je primijeniti kortikosteroide (početna doza od 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta, koja se zatim postupno snižava) i, ovisno o težini povišenja vrijednosti kreatinina, treba odgoditi primjenu pembrolizumaba u slučaju nefritisa 2. stupnja, te trajno prekinuti u slučaju nefritisa 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

### Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Tijekom liječenja pembrolizumabom zapažene su teške endokrinopatije, uključujući insuficijenciju nadbubrežnih žljezda, hipofizitis, šećernu bolest tipa 1, dijabetičku ketoacidozu, hipotireozu i hipertireozu.

U slučaju imunološki uzrokovanih endokrinopatija možda će biti potrebna dugotrajna hormonska nadomjesna terapija.

U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljena je insuficijencija nadbubrežnih žljezda (primarna i sekundarna). U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljen je i hipofizitis (vidjeti dio 4.8). Potrebno je nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova i simptoma insuficijencije nadbubrežnih žljezda i hipofizitisa (uključujući hipopituitarizam) te isključiti druge uzroke. Potrebno je primijeniti kortikosteroide za liječenje insuficijencije nadbubrežnih žljezda, kao i nadomjeske drugih hormona, ako je klinički indicirano. Primjenu pembrolizumaba potrebno je odgoditi u slučaju insuficijencije nadbubrežnih žljezda ili hipofizitisa 2. stupnja dok se ne uspostavi kontrola nadomjeskom hormona. U slučaju insuficijencije nadbubrežnih žljezda 3. ili 4. stupnja ili simptomatskog hipofizitisa primjenu pembrolizumaba potrebno je odgoditi ili prekinuti. Može se razmotriti nastavak primjene pembrolizumaba, nakon postupnog snižavanja doze kortikosteroida, ukoliko je potrebno (vidjeti dio 4.2). Potrebno je nadzirati funkciju hipofize i vrijednosti hormona kako bi se osigurao odgovarajući nadomjestak hormona.

U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljena je šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave hiperglikemije ili drugih znakova i simptoma šećerne bolesti. Potrebno je primijeniti inzulin za zbrinjavanje šećerne bolesti tipa 1 te odgoditi primjenu pembrolizumaba u slučaju šećerne bolesti tipa 1 povezane s hiperglikemijom ili ketoacidozom  $\geq 3$ . stupnja do uspostave metaboličke kontrole (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljeni su poremećaji štitnjače, uključujući hipotireozu, hipertireozu i tireoiditis, koji mogu nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Hipotireoza je češće prijavljivana u bolesnika s HNSCC-om prethodno liječenih radioterapijom. Potrebno je nadzirati bolesnike zbog mogućih promjena u funkciji štitnjače (na početku liječenja, periodički tijekom liječenja i prema potrebi na temelju kliničke procjene) i pojave kliničkih znakova i simptoma poremećaja štitnjače. Hipotireoza se može zbrinuti nadomjesnom terapijom bez prekida liječenja i bez kortikosteroida. Hipertireoza se može zbrinuti simptomatski. Potrebno je odgoditi primjenu pembrolizumaba u slučaju hipertireoze  $\geq 3$ . stupnja do poboljšanja do  $\leq 1$ . stupnja. Potrebno je nadzirati funkciju štitnjače i vrijednosti hormona kako bi se osigurao odgovarajući nadomjestak hormona.

U bolesnika s endokrinopatijama 3. ili 4. stupnja koje su se poboljšale do 2. ili nižeg stupnja te se, ako je indicirano, kontroliraju nadomjeskom hormona, može se razmotriti nastavak liječenja pembrolizumabom nakon postupnog snižavanja doze kortikosteroida, ukoliko je potrebno. U protivnom, liječenje je potrebno prekinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### Imunološki uzrokovane kožne nuspojave

U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljene su imunološki uzrokovane teške kožne reakcije (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućih sumnji na teške kožne reakcije te treba isključiti njihove druge moguće uzroke. Ovisno o težini nuspojave potrebno je odgoditi primjenu pembrolizumaba u slučaju kožnih reakcija 3. stupnja dok se one ne poboljšaju do  $\leq 1$ . stupnja ili trajno prekinuti primjenu pembrolizumaba u slučaju kožnih reakcija 4. stupnja te primijeniti kortikosteroide (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) (vidjeti dio 4.8). U slučaju sumnje na SJS ili TEN potrebno je odgoditi primjenu pembrolizumaba te bolesnika uputiti u specijaliziranu jedinicu radi ocjene stanja i liječenja. Ako se SJS ili TEN potvrde, primjenu pembrolizumaba potrebno je trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Potreban je oprez kada se primjena pembrolizumaba razmatra u bolesnika koji je već imao tešku ili po život opasnu kožnu nuspojavu tijekom prethodnog liječenja drugim lijekovima za liječenje raka koji stimuliraju imunološki sustav.

#### Ostale imunološki uzrokovane nuspojave

U kliničkim ispitivanjima ili u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su i ove dodatne klinički značajne imunološki uzrokovane nuspojave: uveitis, artritis, miozitis, miokarditis, pankreatitis, Guillain-Barréov sindrom, mijastenični sindrom, hemolitička anemija, sarkoidoza, encefalitis, mijelitis, vaskulitis, sklerozirajući kolangitis, gastritis, neinfektivni cistitis i hipoparatireoza (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Ovisno o težini i vrsti nuspojave, potrebno je odgoditi primjenu pembrolizumaba u slučaju događaja 2. ili 3. stupnja i primijeniti kortikosteroide.

Pembrolizumab se može ponovno uvesti unutar 12 tjedana nakon posljednje doze lijeka KEYTRUDA ako se nuspojava poboljša do  $\leq 1$ . stupnja težine i ako je doza kortikosteroida snižena na  $\leq 10$  mg prednizona ili ekvivalenta na dan.

Liječenje pembrolizumabom se mora trajno prekinuti u slučaju da se ponovno pojavi bilo koja imunološki uzrokovana nuspojava 3. stupnja i u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 4. stupnja.

U slučaju miokarditisa, encefalitisa ili Guillain-Barréova sindroma 3. ili 4. stupnja, primjenu pembrolizumaba potrebno je trajno prekinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Nuspojave povezane s transplantacijom

##### *Odbacivanje transplantiranog solidnog organa*

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je odbacivanje transplantiranog solidnog organa u bolesnika koji su se liječili PD-1 inhibitorima. Liječenje pembrolizumabom može povećati rizik od odbacivanja solidnih organa kod bolesnika kojima je transplantiran. U tih bolesnika potrebno je procijeniti korist od liječenja pembrolizumabom u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja organa.

##### *Komplikacije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. haematopoietic stem cell transplant, HSCT)*

###### Alogeni HSCT nakon liječenja pembrolizumabom

U bolesnika s kHL-om koji su podvrnuti alogenom HSCT-u nakon prethodnog izlaganja pembrolizumabu zabilježeni su slučajevi reakcija presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host-disease*, GVHD) i venookluzivne bolesti jetre. Dok ne bude dostupno više podataka, potrebno je pažljivo razmotriti potencijalne koristi HSCT-a i mogući povećan rizik od komplikacija povezanih s transplantacijom u svakom pojedinom slučaju (vidjeti dio 4.8).

###### Alogeni HSCT prije liječenja pembrolizumabom

U bolesnika s alogenim HSCT-om u anamnezi su nakon liječenja pembrolizumabom prijavljeni slučajevi akutnog GVHD-a, uključujući GVHD sa smrtnim ishodom. Bolesnici u kojih je nakon transplantacije nastupio GVHD mogu biti izloženi povećanom riziku od GVHD-a nakon liječenja pembrolizumabom. U bolesnika s alogenim HSCT-om u anamnezi treba razmotriti koristi liječenja pembrolizumabom naspram rizika od mogućeg GVHD-a.

#### Reakcije na infuziju

U bolesnika liječenih pembrolizumabom prijavljene su teške reakcije na infuziju, uključujući preosjetljivost i anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). U slučaju reakcija na infuziju 3. ili 4. stupnja, potrebno je prekinuti infuziju i trajno prekinuti liječenje pembrolizumabom (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s reakcijom na infuziju 1. ili 2. stupnja mogu nastaviti primati pembrolizumab pod strogim nadzorom; može se razmotriti premedikacija antipiretikom i antihistaminikom.

### Primjena pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom

Pembrolizumab u kombinaciji s kemoterapijom treba primjenjivati uz oprez u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina nakon pažljivog razmatranja mogućeg omjera koristi i rizika za pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.1).

### Mjere opreza specifične za pojedine bolesti

#### Primjena pembrolizumaba u bolesnika s urotelnim karcinomom koji su prethodno primali kemoterapiju koja je sadržavala platinu

Prije nego što započnu liječenje u bolesnika sa slabijim prognostičkim značjkama i/ili agresivnom bolešću, liječnici trebaju uzeti u obzir kasniji početak učinka pembrolizumaba. Kod urotelnog karcinoma primijećen je veći broj smrtnih slučajeva unutar razdoblja od 2 mjeseca u bolesnika liječenih pembrolizumabom nego u onih koji su primali kemoterapiju (vidjeti dio 5.1). Faktori povezani s ranim nastupom smrti bili su brza progresija bolesti tijekom prethodne terapije platinom te jetrene metastaze.

#### Primjena pembrolizumaba u bolesnika s urotelnim karcinomom koje se ne smatra pogodnima za liječenje kemoterapijom koja sadrži cisplatin i u kojih tumori eksprimiraju PD-L1 s CPS-om $\geq 10$

Početne i prognostičke značajke bolesti u populaciji iz ispitivanja KEYNOTE-052 uključivale su udio bolesnika pogodnih za kombiniranu terapiju utemeljenu na karboplatinu u kojih se korist ocjenjivala u usporednom ispitivanju (KEYNOTE-361). U ispitivanju KEYNOTE-361 opažen je veći broj smrtnih slučajeva unutar 6 mjeseci od početka liječenja, nakon čega su zabilježeni dugoročni korisni učinci na preživljenje uz pembrolizumab u monoterapiji u usporedbi s kemoterapijom (vidjeti dio 5.1).

Specifični faktor(i) povezani s ranim nastupom smrti nisu mogli biti identificirani. Prije nego što započnu liječenje u bolesnika s urotelnim karcinomom za koje se smatra da su pogodni za kombiniranu terapiju utemeljenu na karboplatinu, liječnici trebaju uzeti u obzir kasniji početak učinka pembrolizumaba. U ispitivanje KEYNOTE-052 bili su uključeni i bolesnici pogodni za monokemoterapiju za koje nisu dostupni randomizirani podaci. Nadalje, nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti u onemoćalih bolesnika (npr. funkcionalni ECOG status 3) za koje se smatralo da nisu pogodni za primanje kemoterapije. U nedostatku tih podataka, pembrolizumab u navedenoj populaciji treba primjenjivati uz oprez, nakon pažljivog razmatranja mogućeg omjera koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

#### Primjena pembrolizumaba za prvu liniju liječenja bolesnika s NSCLC-om

Učestalost nuspojava opažena kod primjene pembrolizumaba u kombiniranoj terapiji općenito je viša od učestalosti zabilježene kod monoterapije pembrolizumabom ili primjene samo kemoterapije, što odražava doprinos svake od tih sastavnica (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Nije dostupna izravna usporedba pembrolizumaba kod njegove primjene u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na primjenu u monoterapiji.

Prije uvođenja liječenja u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om čiji tumori eksprimiraju PD-L1 liječnici trebaju razmotriti omjer koristi i rizika dostupnih terapijskih opcija (monoterapije pembrolizumabom ili kombinacije pembrolizumaba i kemoterapije).

U ispitivanju KEYNOTE-042 je uz monoterapiju pembrolizumabom u odnosu na kemoterapiju opažen veći broj smrtnih slučajeva unutar 4 mjeseca od uvođenja liječenja, nakon čega je zabilježen dugoročan povoljan učinak na preživljenje (vidjeti dio 5.1).

#### Primjena pembrolizumaba za prvu liniju liječenja bolesnika s HNSCC-om

Općenito je opažena viša učestalost nuspojava kod primjene pembrolizumaba u kombiniranoj terapiji u odnosu na onu zabilježenu kod monoterapije pembrolizumabom ili primjene samo kemoterapije, što odražava doprinos svake od tih sastavnica (vidjeti dio 4.8).

Prije uvođenja liječenja u bolesnika s HNSCC-om čiji tumori eksprimiraju PD-L1, liječnici trebaju razmotriti omjer koristi i rizika dostupnih terapijskih opcija (monoterapije pembrolizumabom ili kombinacije pembrolizumaba i kemoterapije) (vidjeti dio 5.1).

### Primjena pembrolizumaba za liječenje bolesnica s uznapredovalim ili rekurentnim MSI-H ili dMMR karcinomom endometrija

Nije dostupna izravna usporedba pembrolizumaba kod njegove primjene u kombinaciji s lenvatinibom u odnosu na primjenu u monoterapiji. Prije uvođenja liječenja u bolesnica s uznapredovalim ili rekurentnim MSI-H ili dMMR karcinomom endometrija, liječnici trebaju razmotriti omjer koristi i rizika dostupnih terapijskih opcija (monoterapije pembrolizumabom ili kombinacije pembrolizumaba i lenvatiniba).

### Primjena pembrolizumaba za adjuvantno liječenje bolesnika s melanomom

Opažen je trend povećanja učestalosti teških i ozbiljnih nuspojava u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina. Podaci o sigurnosti pembrolizumaba kod adjuvantnog liječenja melanoma u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina su ograničeni.

### Primjena pembrolizumaba u kombinaciji s aksitinibom za prvu liniju liječenja bolesnika s RCC-om

Kad se pembrolizumab primjenjivao u kombinaciji s aksitinibom prijavljena učestalost povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a 3. i 4. stupnja u bolesnika s RCC-om bila je viša od očekivane (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti jetrenih enzima potrebno je kontrolirati prije početka liječenja te periodički tijekom cijelog liječenja. Može se razmotriti učestalije praćenje vrijednosti jetrenih enzima nego kada se ti lijekovi primjenjuju u monoterapiji. Potrebno je pridržavati se pripadajućih smjernica za praćenje i zbrinjavanje kod svakog od ova dva lijeka (vidjeti dio 4.2 i pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za aksitinib).

### Primjena pembrolizumaba za prvu liniju liječenja bolesnika s MSI-H/dMMR CRC-om

U ispitivanju KEYNOTE-177, stope hazarda za ukupno preživljenje su bile veće za pembrolizumab u odnosu na kemoterapiju za prva 4 mjeseca liječenja, nakon čega je za pembrolizumab zabilježena dugoročna korist u smislu preživljenja (vidjeti dio 5.1).

### Primjena pembrolizumaba za prvu liniju liječenja bolesnika s BTC-om

Kolangitis i infekcije žučnog mjehura i vodova nisu rijetka pojava u bolesnika s BTC-om. U ispitivanju KEYNOTE-966 događaji kolangitisa prijavljeni su u objema liječenim skupinama (u 11,2% [n=59] sudionika u skupini koja je primala pembrolizumab plus kemoterapiju te u 10,3% [n=55] sudionika u skupini koja je primala placebo plus kemoterapiju). Bolesnici s bilijarnim stentovima i drenovima (n=74) bili su izloženi povećanom riziku od kolangitisa i infekcija žučnog mjehura i vodova u ispitivanju KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] sudionika u skupini koja je primala pembrolizumab plus kemoterapiju naspram 29,3% [n=12] sudionika u skupini koja je primala placebo plus kemoterapiju). Bolesnike s BTC-om (naročito one s bilijarnim stentovima) treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja kolangitisa ili infekcija žučnog mjehura i vodova prije uvođenja liječenja i redovito nakon toga.

### Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici sa sljedećim stanjima: aktivnim metastazama u središnjem živčanom sustavu (SŽS); funkcionalnim ECOG statusom  $\geq 2$  (osim u ispitivanjima primjene kod urotelnog karcinoma i RCC-a); infekcijom HIV-om, hepatitisom B ili hepatitisom C (osim u ispitivanjima primjene kod BTC-a); aktivnom sistemskom autoimunom bolešću; intersticijskom bolešću pluća; prethodnim pneumonitisom koji je zahtijevao sistemsku kortikosteroidnu terapiju; teškom preosjetljivošću na drugo monoklonско protutijelo u povijesti bolesti; bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju i oni koji su u anamnezi imali teške imunološki uzrokovane nuspojave tijekom liječenja ipilimumabom, definirane kao bilo koja toksičnost 4. stupnja ili toksičnost 3. stupnja koja je zahtijevala liječenje kortikosteroidima ( $>10$  mg/dan prednizona ili ekvivalenta) dulje od 12 tjedana. Bolesnici s aktivnim infekcijama nisu bili uključeni u klinička ispitivanja te su morali izlječiti infekciju prije primanja pembrolizumaba. Bolesnici s aktivnim infekcijama koje su nastupile tijekom liječenja pembrolizumabom primili su odgovarajuću terapiju. Bolesnici s klinički značajnim poremećajima bubrega (kreatinin  $>1,5 \times$  GGN) ili jetre (bilirubin  $>1,5 \times$  GGN, ALT, AST  $>2,5 \times$  GGN u odsustvu jetrenih metastaza) na početku ispitivanja nisu bili uključeni u klinička ispitivanja; stoga su podaci ograničeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka KEYTRUDA u bolesnika s očnim melanomom (vidjeti dio 5.1).

Nakon što se pažljivo razmotri mogući povećani rizik, pembrolizumab se može primjenjivati uz odgovarajuću medicinsku skrb u tih bolesnika.

#### Kartica za bolesnika

Svi propisivači lijeka KEYTRUDA moraju biti upoznati s Informacijama za liječnike i Smjernicama za liječenje. Propisivač mora razgovarati s bolesnikom o rizicima liječenja lijekom KEYTRUDA. Bolesnik će svaki put kada mu se propiše lijek dobiti i karticu za bolesnika.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija između pembrolizumaba i drugih lijekova. Budući da se pembrolizumab izlučuje iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima.

Treba izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije uvođenja pembrolizumaba jer ti lijekovi mogu utjecati na farmakodinamičku aktivnost i djelotvornost pembrolizumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon uvođenja pembrolizumaba za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava (vidjeti dio 4.4). Kortikosteroidi se mogu primijeniti i kao premedikacija kada se pembrolizumab daje u kombinaciji s kemoterapijom, kao antiemetička profilaksa i/ili za ublažavanje nuspojava povezanih s kemoterapijom.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja pembrolizumabom i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze pembrolizumaba.

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni pembrolizumaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s pembrolizumabom; međutim, u modelima skotnosti miševa i štakora pokazalo se da blokada PD-L1 signalizacije poremeti toleranciju na plod i rezultira povećanom stopom gubitka ploda (vidjeti dio 5.3). Ti rezultati upućuju na mogući rizik da bi zbog mehanizma djelovanja pembrolizumaba njegova primjena u trudnoći mogla naškoditi plodu, uključujući povećane stope pobačaja ili mrtvorođenčadi. Poznato je da humani imunoglobulin G4 (IgG4) prolaze kroz placentalnu barijeru; dakle, budući da je pembrolizumab IgG4, može doći do njegova prijenosa s majke na plod u razvoju. Pembrolizumab se ne smije koristiti u trudnoći, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtijeva liječenje pembrolizumabom.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pembrolizumab u majčino mlijeko. Kako je poznato da se protutijela mogu izlučiti u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za novorođenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje pembrolizumabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja pembrolizumabom za ženu.

#### Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o mogućim učincima pembrolizumaba na plodnost. U 1-mjesečnim i 6-mjesečnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza nisu zabilježeni primjetni učinci na reproduktivne organe mužjaka i ženki majmuna (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Pembrolizumab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekim su bolesnika prijavljeni omaglica i umor nakon primjene pembrolizumaba (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Pembrolizumab se najčešće povezuje s imunološki uzrokovanim nuspojavama. Većina njih, uključujući teške reakcije, povukla se po uvođenju odgovarajućeg liječenja ili odgodi primjene pembrolizumaba (vidjeti "Opis odabranih nuspojava" niže). Učestalosti navedene u nastavku i u Tablici 2 temelje se na svim prijavljenim nuspojavama lijeka, neovisno o ocjeni ispitivača o uzročnoj povezanosti.

### Pembrolizumab u monoterapiji (vidjeti dio 4.2)

Sigurnost pembrolizumaba u monoterapiji ocijenjena je u 7631 bolesnika s različitim tipovima tumora i koji je u kliničkim ispitivanjima primao lijek u jednoj od četiri doze (2 mg/kg TT svaka 3 tjedna, 200 mg svaka 3 tjedna ili 10 mg/kg TT svaka 2 ili 3 tjedna). U toj je populaciji bolesnika medijan vremena promatranja iznosio 8,5 mjeseci (raspon: 1 dan do 39 mjeseci), a najčešće nuspojave kod primjene pembrolizumaba bile su umor (31%), dijareja (22%) i mučnina (20%). Većina nuspojava prijavljenih kod monoterapije bila je 1. ili 2. stupnja težine. Najozbiljnije nuspojave bile su imunološki uzrokovane nuspojave i teške reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.4). Incidencija imunološki uzrokovanih nuspojava svih stupnjeva težine iznosila je 37%, a onih 3. - 5. stupnja 9% kad se monoterapija pembrolizumabom primjenjivala u adjuvantnom liječenju, a 25% (svi stupnjevi) i 6% (3. - 5. stupanj) kod primjene za liječenje metastatske bolesti. Kod primjene u adjuvantnom liječenju nisu utvrđene nove imunološki uzrokovane nuspojave.

### Pembrolizumab u kombinaciji s kemoterapijom (vidjeti dio 4.2)

Kad se pembrolizumab primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, prije početka liječenja vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za relevantne sastavnice kombinirane terapije.

Sigurnost pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom ocijenjena je u 5183 bolesnika s različitim tipovima tumora koja su u kliničkim ispitivanjima primala pembrolizumab u dozi od 200 mg, 2 mg/kg TT ili 10 mg/kg TT svaka 3 tjedna. U toj su populaciji bolesnika najčešće nuspojave bile anemija (52%), mučnina (52%), umor (35%), dijareja (33%), konstipacija (32%), povraćanje (28%), smanjen apetit (28%), smanjen broj neutrofila (27%) i neutropenija (25%). Incidencija nuspojava 3. - 5. stupnja težine u bolesnika s NSCLC-om iznosila je 69% uz pembrolizumab u kombiniranoj terapiji te 61% uz samo kemoterapiju, dok je u bolesnika s HNSCC-om iznosila 85% uz pembrolizumab u kombiniranoj terapiji te 84% uz kemoterapiju plus cetuksimab, u bolesnika s karcinomom jednjaka 86% uz pembrolizumab u kombiniranoj terapiji te 83% uz samo kemoterapiju, u bolesnika s TNBC-om 80% uz pembrolizumab u kombiniranoj terapiji te 77% uz samo kemoterapiju, u bolesnika s rakom vrata maternice 82% uz pembrolizumab u kombiniranoj terapiji te 75% uz kemoterapiju u kombinaciji s bevacizumabom ili bez njega, u bolesnika s rakom želuca 74% uz pembrolizumab u kombiniranoj terapiji (kemoterapija u kombinaciji s trastuzumabom ili bez njega) te 68% uz kemoterapiju u kombinaciji s trastuzumabom ili bez njega, a u bolesnika s karcinomom žučnog mjehura i vodova 85% uz pembrolizumab u kombiniranoj terapiji te 84% uz samo kemoterapiju.

### Pembrolizumab u kombinaciji s inhibitorima tirozin kinaze (vidjeti dio 4.2)

Kad se pembrolizumab primjenjuje u kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom, prije početka liječenja vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za aksitinib odnosno lenvatinib. Za dodatne informacije o sigurnosti lenvatiniba vezano uz uznapredovali RCC vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka Kisplyx, a vezano uz uznapredovali EC sažetak opisa svojstava lijeka Lenvima. Za dodatne informacije o sigurnosti aksitiniba vezano uz povišene vrijednosti jetrenih enzima vidjeti i dio 4.4.

Sigurnost pembrolizumaba u kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom kod uznapredovalog RCC-a te u kombinaciji s lenvatinibom kod uznapredovalog EC-a ocijenjena je u ukupno 1456 bolesnika s uznapredovalim RCC-om ili uznapredovalim EC-om koji su u kliničkim ispitivanjima primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna te ili aksitinib u dozi od 5 mg dvaput na dan ili lenvatinib u dozi od 20 mg jedanput na dan. U tim su populacijama bolesnika najčešće nuspojave bile dijareja (58%), hipertenzija (54%), hipotireoza (46%), umor (41%), smanjen apetit (40%),

mučnina (40%), artralgija (30%), povraćanje (28%), smanjenje težine (28%), disfonija (28%), bol u abdomenu (28%), proteinurija (27%), sindrom palmarno-planterne eritrodizestezije (26%), osip (26%), stomatitis (25%), konstipacija (25%), mišićno-koštana bol (23%), glavobolja (23%) i kašalj (21%). Stopa nuspojava 3. – 5. stupnja u bolesnika s RCC-om iznosila je 80% uz pembrolizumab u kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom te 71% uz sunitinib primijenjen samostalno. U bolesnica s EC-om, stopa nuspojava 3. – 5. stupnja iznosila je 89% uz pembrolizumab u kombinaciji s lenvatinibom te 73% uz samo kemoterapiju.

#### Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave zapažene u kliničkim ispitivanjima pembrolizumaba u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom ili drugim protutumorskim lijekovima, ili prijavljene nakon stavljanja pembrolizumaba u promet navedene su u Tablici 2. Te se nuspojave navode prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave za koje se zna da se javljaju kada se pembrolizumab ili sastavnice kombinirane terapije primjenjuju zasebno mogu se javiti i tijekom liječenja tim lijekovima u kombinaciji, čak i ako nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima kombinirane terapije.

Za dodatne informacije o sigurnosti kad se pembrolizumab primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za relevantne sastavnice kombinirane terapije.

**Tablica 2: Nuspojave u bolesnika liječenih pembrolizumabom<sup>†</sup>**

	<b>Monoterapija</b>	<b>U kombinaciji s kemoterapijom</b>	<b>U kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>			
Vrlo često			infekcija mokraćnih puteva
Često	pneumonija	pneumonija	pneumonija
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			
Vrlo često	anemija	anemija, neutropenija, trombocitopenija	anemija
Često	trombocitopenija, neutropenija, limfopenija	febrilna neutropenija, leukopenija, limfopenija	neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija
Manje često	leukopenija, imuna trombocitopenija, eozinofilija	eozinofilija	eozinofilija
Rijetko	hemofagocitna limfohistiocitoza, hemolitička anemija, izolirana aplazija crvene krvne loze	hemolitička anemija, imuna trombocitopenija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			
Često	reakcija na infuziju*	reakcija na infuziju*	reakcija na infuziju*
Manje često	sarkoidoza*		
Rijetko		sarkoidoza	
Nepoznato	odbacivanje transplantiranog solidnog organa		
<b>Endokrini poremećaji</b>			
Vrlo često	hipotireoza*	hipotireoza*	hipotireoza
Često	hipertireoza	insuficijencija nadbubrežnih žljezda*, tireoiditis*, hipertireoza*	insuficijencija nadbubrežnih žljezda*, hipertireoza, tireoiditis*

	<b>Monoterapija</b>	<b>U kombinaciji s kemoterapijom</b>	<b>U kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom</b>
Manje često	insuficijencija nadbubrežnih žljezda*, hipofizitis*, tireoiditis*	hipofizitis*	hipofizitis*
Rijetko	hipoparatioreoza	hipoparatioreoza	hipoparatioreoza
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			
Vrlo često	smanjen apetit	hipokalijemija, smanjen apetit	smanjen apetit
Često	hiponatrijemija, hipokalijemija, hipokalcijemija	hiponatrijemija, hipokalcijemija	hiponatrijemija, hipokalijemija, hipokalcijemija
Manje često	šećerna bolest tipa 1*	šećerna bolest tipa 1*	šećerna bolest tipa 1*
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			
Vrlo često		nesanica	
Često	nesanica		nesanica
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>			
Vrlo često	glavobolja	periferna neuropatija, glavobolja	glavobolja, disgeuzija
Često	omaglica, periferna neuropatija, letargija, disgeuzija	omaglica, disgeuzija, letargija	omaglica, periferna neuropatija, letargija
Manje često	mijastenični sindrom*, epilepsija	encefalitis*, epilepsija	mijastenični sindrom*, encefalitis*
Rijetko	Guillain-Barréov sindrom*, encefalitis*, mijelitis*, optički neuritis, meningitis (aseptični)*	mijastenični sindrom, Guillain-Barréov sindrom*, optički neuritis	optički neuritis
<b>Poremećaji oka</b>			
Često	suho oko	suho oko	suho oko
Manje često	uveitis*		uveitis*
Rijetko	Vogt-Koyanagi-Harada sindrom	uveitis*	Vogt-Koyanagi-Harada sindrom
<b>Srčani poremećaji</b>			
Često	srčana aritmija‡ (uključujući fibrilaciju atrija)	srčana aritmija‡ (uključujući fibrilaciju atrija)	srčana aritmija‡ (uključujući fibrilaciju atrija)
Manje često	miokarditis, perikardijalni izljev, perikarditis	miokarditis*, perikardijalni izljev, perikarditis	miokarditis, perikardijalni izljev
<b>Krvožilni poremećaji</b>			
Vrlo često			hipertenzija
Često	hipertenzija	hipertenzija	
Manje često		vaskulitis*	vaskulitis*
Rijetko	vaskulitis*		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</b>			
Vrlo često	dispneja, kašalj	dispneja, kašalj	dispneja, kašalj
Često	pneumonitis*	pneumonitis*	pneumonitis*

	<b>Monoterapija</b>	<b>U kombinaciji s kemoterapijom</b>	<b>U kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom</b>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>			
Vrlo često	dijareja, bol u abdomenu*, mučnina, povraćanje, konstipacija	dijareja, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu*, konstipacija	dijareja, bol u abdomenu*, mučnina, povraćanje, konstipacija
Često	kolitis*, suha usta	kolitis*, gastritis*, suha usta	kolitis*, pankreatitis*, gastritis*, suha usta
Manje često	pankreatitis*, gastritis*, gastrointestinalna ulceracija*	pankreatitis*, gastrointestinalna ulceracija*	gastrointestinalna ulceracija*
Rijetko	perforacija tankog crijeva	perforacija tankog crijeva	perforacija tankog crijeva
<b>Poremećaji jetre i žući</b>			
Često	hepatitis*	hepatitis*	hepatitis*
Rijetko	sklerozirajući kolangitis	sklerozirajući kolangitis*	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			
Vrlo često	pruritus*, osip*	alopecija, pruritus*, osip*	osip*, pruritus*
Često	teške kožne reakcije*, eritem, dermatitis, suha koža, vitiligo*, ekzem, alopecija, akneiformni dermatitis	teške kožne reakcije*, eritem, dermatitis, suha koža, akneiformni dermatitis, ekzem	teške kožne reakcije*, dermatitis, suha koža, eritem, akneiformni dermatitis, alopecija
Manje često	psorijaza, lihenoidna keratoza*, papule, promjene boje kose	psorijaza, vitiligo*, papule	ekzem, lihenoidna keratoza*, psorijaza, vitiligo*, papule, promjene boje kose
Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, nodozni eritem, toksična epidermalna nekroliza	Stevens-Johnsonov sindrom, lihenoidna keratoza*, nodozni eritem, promjene boje kose	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			
Vrlo često	mišićno-koštana bol*, artralgija	mišićno-koštana bol*, artralgija	artralgija, mišićno-koštana bol*, miozitis*, bol u ekstremitetima
Često	miozitis*, bol u ekstremitetima, arthritis*	miozitis*, bol u ekstremitetima, arthritis*	arthritis*
Manje često	tenosinovitis*	tenosinovitis*	tenosinovitis*
Rijetko	Sjögrenov sindrom	Sjögrenov sindrom	Sjögrenov sindrom
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			
Često		akutna ozljeda bubrega	nefritis*
Manje često	nefritis*	nefritis*, neinfektivni cistitis	
Rijetko	neinfektivni cistitis		neinfektivni cistitis
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			
Vrlo često	umor, astenija, edem*, pireksija	umor, astenija, pireksija	umor, astenija, edem*, pireksija
Često	bolest nalik gripi, zimica	edem*, bolest nalik gripi, zimica	bolest nalik gripi, zimica

	<b>Monoterapija</b>	<b>U kombinaciji s kemoterapijom</b>	<b>U kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom</b>
<b>Pretrage</b>			
Vrlo često		povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	povišene vrijednosti lipaze, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti kreatinina u krvi
Često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, hiperkalcijemija, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u krvi	povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u krvi, hiperkalcijemija	povišene vrijednosti amilaze, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, hiperkalcijemija
Manje često	povišene vrijednosti amilaze	povišene vrijednosti amilaze	

<sup>†</sup>Učestalosti nuspojava navedene u Tablici 2 možda se ne mogu u potpunosti pripisati samo pembrolizumabu, već je moguće da im pridonose i podležeća bolest ili drugi lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji.

<sup>‡</sup>Na temelju standardnog upita koji uključuje bradiaritmije i tahiaritmije.

\*Sljedeći izrazi predstavljaju skupinu povezanih događaja koji opisuju medicinsko stanje, a ne pojedinačni događaj:

- reakcija na infuziju (preosjetljivost na lijek, anafilaktička reakcija, anafilaktodna reakcija, preosjetljivost, reakcija preosjetljivosti povezana s infuzijom, sindrom otpuštanja citokina i serumska bolest)
- sarkoidoza (kožna sarkoidoza i plućna sarkoidoza)
- hipotireoza (miksedem, imunološki uzrokovan hipotireoza i autoimuna hipotireoza)
- insuficijencija nadbubrežnih žlijezda (Addisonova bolest, akutna insuficijencija kore nadbubrežnih žlijezda i sekundarna insuficijencija kore nadbubrežnih žlijezda)
- tireoiditis (autoimuni tireoiditis, tihi tireoiditis, poremećaj štitnjače, akutni tireoiditis i imunološki uzrokovan tireoiditis)
- hipertireoza (Basedowljeva bolest)
- hipofizitis (hipopituitarizam i limfocitni hipofizitis)
- šećerna bolest tipa 1 (dijabetička ketoacidozna)
- mijastenični sindrom (miastenija gravis, uključujući egzacerbaciju)
- encefalitis (autoimuni encefalitis i neinfektivni encefalitis)
- Guillain-Barréov sindrom (aksonalna neuropatija i demijelinizirajuća polineuropatija)
- mijelitis (uključujući transverzalni mijelitis)
- aseptični meningitis (meningitis i neinfektivni meningitis)
- uveitis (korioretinitis, iritis i iridociklitis)
- miokarditis (autoimuni miokarditis)
- vaskulitis (vaskulitis središnjeg živčanog sustava, aortitis i arteritis divovskih stanica)
- pneumonitis (intersticijska bolest pluća, organizirajuća pneumonija, imunološki uzrokovan pneumonitis, imunološki uzrokovan bolest pluća i autoimuna bolest pluća)
- bol u abdomenu (nelagoda u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena i bol u donjem dijelu abdomena)
- kolitis (mikroskopski kolitis, enterokolitis, hemoragijski enterokolitis, autoimuni kolitis i imunološki uzrokovan enterokolitis)
- gastritis (erozivni gastritis i hemoragijski gastritis)
- pankreatitis (autoimuni pankreatitis, akutni pankreatitis i imunološki uzrokovan pankreatitis)
- gastrointestinalna ulceracija (želučani ulkus i duodenalni ulkus)
- hepatitis (autoimuni hepatitis, imunološki uzrokovan hepatitis, ozljeda jetre uzrokovana primjenom lijeka i akutni hepatitis)
- sklerozirajući kolangitis (imunološki uzrokovan kolangitis)
- pruritus (urtikarija, papularna urtikarija i genitalni pruritus)
- osip (eritematozni osip, makularni osip, makulo-papularni osip, papularni osip, pruritički osip, vezikularni osip i genitalni osip)
- teške kožne reakcije (eksfolijativni osip, pemfigus, te sljedeće nuspojave  $\geq 3$ . stupnja: kožni vaskulitis, bulozni dermatitis, eksfolijativni dermatitis, generalizirani eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem, lichen planus, oralni lichen planus, pemfigoid, pruritus, genitalni pruritus, osip, eritemski osip, makulo-papularni osip, pruritički osip, pustularni osip, nekroza kože i toksična kožna erupcija)
- vitiligo (depigmentacija kože, hipopigmentacija kože i hipopigmentacija očnog kapka)
- lichenoidna keratoza (lichen planus i lichen sclerosus)
- mišićno-koštana bol (mišićno-koštana nelagoda, bol u leđima, mišićno-koštana ukočenost, mišićno-koštana bol prsišta i tortikolis)
- miozitis (mialgija, miopatija, nekrotizirajući miozitis, reumatska polimialgija i rabdomioliza)
- artritis (oticanje zglobova, poliartritis, zglobna efuzija, autoimuni artritis i imunološki uzrokovan artritis)
- tenosinovitis (tendonitis, sinovitis i bol u tetivama)
- nefritis (autoimuni nefritis, imunološki uzrokovan nefritis, tubulointersticijski nefritis i zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega ili akutna ozljeda bubrega uz dokaze nefritisa, nefrotski sindrom, glomerulonefritis, membranski glomerulonefritis i akutni glomerulonefritis)
- edem (periferni edem, generalizirani edem, preopterećenje tekućinom, retencija tekućine, edem očnog kapka, edem usana, edem lica, lokalizirani edem i periorbitalni edem)

### Opis odabranih nuspojava

Podaci o sljedećim imunološki uzrokovanim nuspojavama temeljeni su na kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali pembrolizumab u jednoj od četiri doze (2 mg/kg TT svaka 3 tjedna, 10 mg/kg TT svaka 2 ili 3 tjedna ili 200 mg svaka 3 tjedna) (vidjeti dio 5.1). Smjernice za zbrinjavanje navedenih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

### Imunološki uzrokovane nuspojave (vidjeti dio 4.4)

#### *Imunološki uzrokovan pneumonitis*

Pneumonitis se javio u 324 (4,2%) bolesnika liječena pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stupnja u 143 (1,9%) bolesnika, slučajeve 3. stupnja u 81 (1,1%) bolesnika, slučajeve 4. stupnja u

19 (0,2%) bolesnika i slučajeve 5. stupnja u 9 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa pneumonitisa iznosio je 3,9 mjeseci (raspon: 2 dana do 27,2 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 2,0 mjeseca (raspon: 1 dan do 51,0+ mjeseci). Pneumonitis se češće javlja u bolesnika koji su prethodno liječeni radioterapijom prsišta (8,1%) nego u bolesnika koji prethodno nisu primali radioterapiju prsišta (3,9%). Pneumonitis je doveo do prekida liječenja pembrolizumabom u 131 (1,7%) bolesnika. Pneumonitis se povukao u 196 bolesnika, od kojih u 6 s posljedicama.

U bolesnika s NSCLC-om, pneumonitis se javio u njih 230 (6,1%), uključujući slučajeve 2. stupnja u 103 (2,7%) bolesnika, slučajeve 3. stupnja u 63 (1,7%) bolesnika, slučajeve 4. stupnja u 17 (0,4%) bolesnika i slučajeve 5. stupnja u 10 (0,3%) bolesnika. Pneumonitis se javio u 8,9% bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji su prethodno primali radioterapiju prsišta. U bolesnika s kHL-om incidencija pneumonitisa (svi stupnjevi) kretala se u rasponu od 5,2% u ispitivanju KEYNOTE-087 (n=210) do 10,8% u ispitivanju KEYNOTE-204 (n=148).

#### *Imunološki uzrokovan kolitis*

Kolitis se javio u 158 (2,1%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stupnja u 49 (0,6%) bolesnika, slučajeve 3. stupnja u 82 (1,1%) bolesnika i slučajeve 4. stupnja u 6 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa kolitisa iznosio je 4,3 mjeseca (raspon: 2 dana do 24,3 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 1,1 mjesec (raspon: 1 dan do 45,2 mjeseca). Kolitis je doveo do prekida liječenja pembrolizumabom u 48 (0,6%) bolesnika. Kolitis se povukao u 132 bolesnika, od kojih u 2 s posljedicama. U bolesnika s CRC-om liječenih pembrolizumabom u monoterapiji (n=153), incidencija kolitisa je bila 6,5% (svi stupnjevi) s 2,0% 3. stupnja i 1,3% 4. stupnja.

#### *Imunološki uzrokovan hepatitis*

Hepatitis se javio u 80 (1,0%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stupnja u 12 (0,2%) bolesnika, slučajeve 3. stupnja u 55 (0,7%) bolesnika i slučajeve 4. stupnja u 8 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa hepatitisa iznosio je 3,5 mjeseci (raspon: 8 dana do 26,3 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 1,3 mjeseca (raspon: 1 dan do 29,0+ mjeseci). Hepatitis je doveo do prekida liječenja pembrolizumabom u 37 (0,5%) bolesnika. Hepatitis se povukao u 60 bolesnika.

#### *Imunološki uzrokovan nefritis*

Nefritis se javio u 37 (0,5%) bolesnika liječena monoterapijom pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stupnja u 11 (0,1%) bolesnika, slučajeve 3. stupnja u 19 (0,2%) bolesnika i slučajeve 4. stupnja u 2 (<0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa nefritisa iznosio je 4,2 mjeseca (raspon: 12 dana do 21,4 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 3,3 mjeseca (raspon: 6 dana do 28,2+ mjeseca). Nefritis je doveo do prekida liječenja pembrolizumabom u 17 (0,2%) bolesnika. Nefritis se povukao u 25 bolesnika, od kojih u 5 s posljedicama. U bolesnika s neskvamoznim NSCLC-om liječenih pembrolizumabom u kombinaciji s pemtreksedom i kemoterapijom temeljenom na platini (n=488) incidencija nefritisa iznosila je 1,4% (svi stupnjevi), uz 0,8% događaja 3. stupnja i 0,4% događaja 4. stupnja.

#### *Imunološki uzrokovane endokrinopatije*

Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda javila se u 74 (1,0%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stupnja u 34 (0,4%) bolesnika, slučajeve 3. stupnja u 31 (0,4%) bolesnika i slučajeve 4. stupnja u 4 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa insuficijencije nadbubrežnih žlijezda iznosio je 5,4 mjeseca (raspon: 1 dan do 23,7 mjeseci). Medijan trajanja nije dosegnut (raspon: 3 dana do 40,1+ mjesec). Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda dovela je do prekida liječenja pembrolizumabom u 13 (0,2%) bolesnika. Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda povukla se u 28 bolesnika, od kojih u 11 s posljedicama.

Hipofizitis se javio u 52 (0,7%) bolesnika liječena pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stupnja u 23 (0,3%) bolesnika, slučajeve 3. stupnja u 24 (0,3%) bolesnika i slučaj 4. stupnja u 1 (<0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa hipofizitisa iznosio je 5,9 mjeseci (raspon: 1 dan do 17,7 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 3,6 mjeseci (raspon: 3 dana do 48,1+ mjesec). Hipofizitis je

doveo do prekida liječenja pembrolizumabom u 14 (0,2%) bolesnika. Hipofizitis se povukao u 23 bolesnika, od kojih u 8 s posljedicama.

Hipertireoza se javila u 394 (5,2%) bolesnika liječena pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stupnja u 108 (1,4%) bolesnika i slučajeve 3. stupnja u 9 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa hipertireoze iznosio je 1,4 mjeseca (raspon: 1 dan do 23,2 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 1,6 mjeseci (raspon: 4 dana do 43,1+ mjesec). Hipertireoza je dovela do prekida liječenja pembrolizumabom u 4 (0,1%) bolesnika. Hipertireoza se povukla u 326 (82,7%) bolesnika, od kojih u 11 s posljedicama. U bolesnika s melanomom, NSCLC-om i RCC-om koji su primali monoterapiju pembrolizumabom za adjuvantno liječenje (n=2060), incidencija hipertireoze iznosila je 11,0%, a većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine.

Hipotireoza se javila u 939 (12,3%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stupnja u 687 (9,0%) bolesnika i slučajeve 3. stupnja u 8 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa hipotireoze iznosio je 3,4 mjeseca (raspon: 1 dan do 25,9 mjeseci). Medijan trajanja nije dosegnut (raspon: 2 dana do 63,0+ mjeseci). Hipotireoza je dovela do prekida liječenja pembrolizumabom u 6 (0,1%) bolesnika. Hipotireoza se povukla u 216 (23,0%) bolesnika, od kojih u 16 s posljedicama. U bolesnika s kHL-om (n=389) incidencija hipotireoze iznosila je 17%, od kojih su svi slučajevi bili 1. ili 2. stupnja. U bolesnika s HNSCC-om liječenih pembrolizumabom u monoterapiji (n=909) incidencija hipotireoze iznosila je 16,1% (svi stupnjevi) s 0,3% slučajeva 3. stupnja. U bolesnika s HNSCC-om liječenih pembrolizumabom u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži platinu i 5-FU (n=276) incidencija hipotireoze iznosila je 15,2%, a svi su slučajevi bili 1. ili 2. stupnja težine. U bolesnika liječenih pembrolizumabom u kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom (n=1456) incidencija hipotireoze iznosila je 46,2% (svi stupnjevi), uz 0,8% slučajeva 3. ili 4. stupnja. U bolesnika s melanomom, NSCLC-om i RCC-om koji su primali monoterapiju pembrolizumabom za adjuvantno liječenje (n=2060), incidencija hipotireoze iznosila je 18,5%, a većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine.

#### *Imunološki uzrokovane kožne nuspojave*

Imunološki uzrokovane teške kožne reakcije javile su se u 130 (1,7%) bolesnika liječenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stupnja u 11 (0,1%) bolesnika, slučajeve 3. stupnja u 103 (1,3%) bolesnika, slučaj 4. stupnja u 1 (< 0,1%) bolesnika i slučaj 5. stupnja u 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa teških kožnih reakcija iznosio je 2,8 mjeseci (raspon: 2 dana do 25,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 1,9 mjeseci (raspon: 1 dan do 47,1+ mjesec). Teške kožne reakcije dovele su do prekida liječenja pembrolizumabom u 18 (0,2%) bolesnika. Teške kožne reakcije povukle su se u 95 bolesnika od kojih u 2 s posljedicama.

Zapaženi su rijetki slučajevi SJS-a i TEN-a, od kojih neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Komplikacije alogenog HSCT-a kod kHL-a

Od 14 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju KEYNOTE-013 koji su nakon liječenja pembrolizumabom podvrgnuti alogenom HSCT-u, u 6 bolesnika prijavljen je akutni GVHD, a u 1 bolesnika kronični GVHD; nijedan slučaj nije imao smrtni ishod. U dva je bolesnika zabilježena venookluzivna bolest jetre, koja je u jednom slučaju završila smrtnim ishodom. U jednog je bolesnika nakon transplantacije zabilježen sindrom usadivanja (engl. *engraftment syndrome*).

Od 32 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju KEYNOTE-087 koja su nakon liječenja pembrolizumabom podvrgнутa alogenom HSCT-u, u 16 bolesnika prijavljen je akutni GVHD, a u 7 bolesnika kronični GVHD, koji je u dva slučaja imao smrtni ishod. Ni u jednog bolesnika nije zabilježena venookluzivna bolest jetre. Nijedan bolesnik nije imao sindrom usadivanja nakon transplantacije.

Od 14 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju KEYNOTE-204 koji su nakon liječenja pembrolizumabom podvrgnuti alogenom HSCT-u, u 8 bolesnika prijavljen je akutni GVHD, a u 3 bolesnika kronični GVHD; nijedan slučaj nije imao smrtni ishod. Ni u jednog bolesnika nije

zabilježena venookluzivna bolest jetre. U jednog je bolesnika nakon transplantacije zabilježen sindrom usađivanja.

#### Povišene vrijednosti jetrenih enzima kod primjene pembrolizumaba u kombinaciji s aksitinibom u bolesnika s RCC-om

U kliničkom ispitivanju provedenom u prethodno neliječenih bolesnika s RCC-om koji su primali pembrolizumab u kombinaciji s aksitinibom, opažena je viša incidencija 3. i 4. stupnja povišenja vrijednosti ALT-a (20%) i AST-a (13%) od očekivane. Medijan vremena do nastupa povišenih vrijednosti ALT-a iznosio je 2,3 mjeseca (raspon od 7 dana do 19,8 mjeseci). U 94% bolesnika kojima su vrijednosti ALT-a bile  $\geq 3$  puta iznad GGN-a (2. - 4. stupanj, n=116), došlo je do poboljšanja na 0. ili 1. stupanj. Pedeset i devet posto (59%) bolesnika s povišenim vrijednostima ALT-a primilo je sistemske kortikosteroide. Među bolesnicima koji su se oporavili, njih 92 (84%) ponovno su počela primati pembrolizumab (3%) ili aksitinib (31%) u monoterapiji, ili oba lijeka (50%). U 55% tih bolesnika nije došlo do ponovnog povišenja vrijednosti ALT-a na  $>3$  puta iznad GGN-a, a svi bolesnici u kojih je došlo do povišenja ALT-a na  $> 3$  puta iznad GGN-a su se oporavili. Nije bilo jetrenih događaja 5. stupnja.

#### Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Udio bolesnika liječenih monoterapijom pembrolizumabom u kojih je zabilježeno odstupanje vrijednosti laboratorijskih parametara 3. ili 4. stupnja u odnosu na početnu vrijednost bio je sljedeći: 9,4% za smanjen broj limfocita, 7,4% za snižene vrijednosti natrija, 5,8% za snižene vrijednosti hemoglobina, 5,3% za snižene vrijednosti fosfata, 5,3% za povišene vrijednosti glukoze, 3,3% za povišene vrijednosti ALT-a, 3,1% za povišene vrijednosti AST-a, 2,6% za povišene vrijednosti alkalne fosfataze, 2,3% za snižene vrijednosti kalija, 2,1% za povišene vrijednosti kalija, 1,9% za smanjeni broj neutrofila, 1,8% za smanjeni broj trombocita, 1,8% za povišene vrijednosti kalcija, 1,7% za povišene vrijednosti bilirubina, 1,5% za snižene vrijednosti kalcija, 1,4% za snižene vrijednosti albumina, 1,3% za povišene vrijednosti kreatinina, 1,2% za snižene vrijednosti glukoze, 0,8% za smanjen broj leukocita, 0,7% za povišene vrijednosti magnezija, 0,5% za povišene vrijednosti natrija, 0,4% za povišene vrijednosti hemoglobina te 0,2% za snižene vrijednosti magnezija.

Udio bolesnika liječenih pembrolizumabom u kombinaciji s kemoterapijom u kojih je zabilježeno odstupanje vrijednosti laboratorijskih parametara 3. ili 4. stupnja u odnosu na početnu vrijednost bio je sljedeći: 39,9% za smanjen broj neutrofila, 25,5% za smanjen broj limfocita, 23,3% za smanjen broj leukocita, 20,8% za snižene vrijednosti hemoglobina, 13,7% za smanjen broj trombocita, 10,4% za snižene vrijednosti natrija, 7,7% za snižene vrijednosti kalija, 7,3% za snižene vrijednosti fosfata, 5,7% za povišene vrijednosti ALT-a, 5,5% za povišene vrijednosti glukoze, 5,3% za povišene vrijednosti AST-a, 3,6% za povišene vrijednosti bilirubina, 3,5% za snižene vrijednosti kalcija, 3,4% za povišene vrijednosti kalija, 3,1% za povišene vrijednosti kreatinina, 2,8% za povišene vrijednosti alkalne fosfataze, 2,6% za snižene vrijednosti albumina, 1,7% za povišene vrijednosti kalcija, 1,0% za snižene vrijednosti glukoze, 0,5% za povišene vrijednosti natrija i 0,1% za povišene vrijednosti hemoglobina.

Udio bolesnika liječenih pembrolizumabom u kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom u kojih je zabilježeno odstupanje vrijednosti laboratorijskih parametara 3. ili 4. stupnja u odnosu na početnu vrijednost bio je sljedeći: 23,0% za povišene vrijednosti lipaze (nije se mjerilo u bolesnika liječenih pembrolizumabom i aksitinibom), 12,0% za smanjen broj limfocita, 11,4% za snižene vrijednosti natrija, 11,2% za povišene vrijednosti amilaze, 11,2% za povišene vrijednosti triglicerida, 10,4% za povišene vrijednosti ALT-a, 8,9% za povišene vrijednosti AST-a, 7,8% za povišene vrijednosti glukoze, 6,8% za snižene vrijednosti fosfata, 6,1% za snižene vrijednosti kalija, 5,1% za povišene vrijednosti kalija, 4,5% za povišene vrijednosti kolesterol, 4,4% za povišene vrijednosti kreatinina, 4,2% za snižene vrijednosti hemoglobina, 4,0% za snižene vrijednosti magnezija, 3,5% za smanjen broj neutrofila, 3,1% za povišene vrijednosti alkalne fosfataze, 3,0% za smanjen broj trombocita, 2,8% za povišene vrijednosti bilirubina, 2,2% za snižene vrijednosti kalcija, 1,7% za smanjen broj leukocita, 1,6% za povišene vrijednosti magnezija, 1,5% za povišen protrombinski INR, 1,4% za snižene vrijednosti glukoze, 1,2% za snižene vrijednosti albumina, 1,2% za povišene vrijednosti kalcija, 0,4% za povišene vrijednosti natrija i 0,1% za povišene vrijednosti hemoglobina.

### Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih monoterapijom pembrolizumabom u dozi od 2 mg/kg TT svaka tri tjedna, 200 mg svaka tri tjedna ili 10 mg/kg TT svaka dva ili tri tjedna, 36 (1,8%) od 2034 bolesnika, koja su mogla biti ocijenjena, imalo je pozitivna protutijela na pembrolizumab koja su se razvila tijekom liječenja; među tim je bolesnicima njih 9 (0,4%) imalo neutralizirajuća protutijela na pembrolizumab. Nije bilo dokaza promjena farmakokinetičkog ili sigurnosnog profila kod razvoja protutijela na pembrolizumab ili neutralizirajućih protutijela.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost pembrolizumaba u monoterapiji ocjenjivala se u 161 pedijatrijskog bolesnika u dobi od 9 mjeseci do 17 godina s uznapredovalim melanomom, limfomom ili PD-L1 pozitivnim uznapredovalim, relapsirajućim ili refraktornim solidnim tumorima uz primjenu doze od 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna u ispitivanju faze I/II KEYNOTE-051. Populacija s kHL-om (n=22) uključivala je bolesnike u dobi od 11 do 17 godina. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika u načelu je bio sličan onom primjećenom u odraslih liječenih pembrolizumabom. Najčešće nuspojave (prijavljene u najmanje 20% pedijatrijskih bolesnika) bile su pireksija (33%), povraćanje (30%), glavobolja (26%), bol u abdomenu (22%), anemija (21%), kašalj (21%) i konstipacija (20%). Većina nuspojava prijavljenih kod primjene monoterapije bila je 1. ili 2. stupnja težine. Sedamdeset i šest bolesnika (47,2%) imalo je 1 ili više nuspojava 3. - 5. stupnja, a među njima je njih 5 (3,1%) imalo 1 ili više nuspojava koje su dovele do smrti. Učestalosti se temelje na svim prijavljenim nuspojavama lijeka, neovisno o ispitivačevoj ocjeni uzročne povezanosti. Trenutno nisu dostupni podaci o dugoročnoj sigurnosti pembrolizumaba u adjuvantno liječenih adolescenata s melanomom stadija IIB, IIC i III.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Nema podataka o predoziranju pembrolizumabom.

U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te treba uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori PD-1/PDL-1 (receptora/liganda receptora programirane stanične smrti 1). ATK oznaka: L01FF02

### Mehanizam djelovanja

KEYTRUDA je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na receptor programirane stanične smrti-1 (PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. PD-1 receptor je negativni regulator aktivnosti T-stanica za koji je pokazano da je uključen u kontrolu imunološkog odgovora T-stanica. KEYTRUDA pojačava odgovore T-stanica, uključujući odgovore protiv tumora, blokiranjem vezivanja PD-1 za PD-L1 i PD-L2 koji su eksprimirani na antigen prezentirajućim stanicama, a mogu ih eksprimirati tumorske ili druge stanice u tumorskom mikrookruženju.

Antiangiogeni učinak lenvatiniba (inhibitora više tirozin kinaza) u kombinaciji s imunostimulacijskim učinkom pembrolizumaba (protutijela na PD-1) omogućuje stvaranje tumorskog mikrookruženja s većom aktivacijom T-stanica kako bi se prevladala primarna i stečena rezistencija na imunoterapiju te može poboljšati tumorski odgovor u usporedbi s primjenom bilo kojeg od ta dva lijeka zasebno. U

pretkliničkim mišjim modelima, kombinirana primjena inhibitora PD-1 s inhibitorom tirozin kinaze ostvarila je jaču protutumorsku aktivnost nego svaki lijek zasebno.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s melanomom ili prethodno liječenim NSCLC-om ocjenjivale su se doze pembrolizumaba od 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna, 10 mg/kg TT svaka 3 tjedna i 10 mg/kg TT svaka 2 tjedna. Na temelju modeliranja i simulacije odnosa doze i izloženosti za djelotvornost i sigurnost pembrolizumaba, nema klinički značajnih razlika u djelotvornosti ili sigurnosti između doze od 200 mg svaka 3 tjedna, doze od 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna i doze od 400 mg svakih 6 tjedana (vidjeti dio 4.2).

### Melanom

#### KEYNOTE-006: Kontrolirano ispitivanje u bolesnika s melanomom koji prethodno nisu liječeni ipilimumabom

Sigurnost i djelotvornost pembrolizumaba ispitivane su u ispitivanju KEYNOTE-006, multicentričnom, otvorenom, kontroliranom ispitivanju faze III u liječenju uznapredovalog melanoma u bolesnika koji prethodno nisu liječeni ipilimumabom. Bolesnici su bili randomizirani (1:1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 10 mg/kg TT svaka 2 (n=279) ili 3 tjedna (n=277) ili za liječenje ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg TT svaka 3 tjedna (n=278). Bolesnici oboljeli od melanoma s mutacijom BRAF V600E nisu prethodno morali primati terapiju BRAF inhibitorom.

Bolesnici su bili liječeni pembrolizumabom do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Klinički stabilnim bolesnicima koji su pokazivali početne znakove progresije bolesti bilo je dopušteno nastaviti liječenje do potvrde progresije bolesti. Procjena statusa tumora provedena je nakon 12 tjedana, zatim svakih 6 tjedana do 48. tjedna, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Od 834 bolesnika, njih 60% bili su muškarci, 44% imalo je  $\geq 65$  godina (medijan dobi iznosio je 62 godine [raspon: 18-89]), a 98% bolesnika bili su bijelci. 65% bolesnika imalo je melanom stadija M1c, 9% imalo je moždane metastaze u anamnezi, 66% prethodno nije primalo terapiju, dok je 34% bolesnika prethodno primalo jednu terapiju. 31% je imalo funkcionalni ECOG status 1, 69% je imalo funkcionalni ECOG status 0 i 32% je imalo povišeni LDH. Mutacije u genu BRAF prijavljene su u 302 (36%) bolesnika. Među bolesnicima oboljelima od tumora s mutacijom u genu BRAF, njih 139 (46%) prethodno je liječeno BRAF inhibitorom.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su preživljjenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS; prema integriranoj radiološkoj i onkološkoj procjeni [engl. *Integrated Radiology and Oncology Assessment*, IRO] utemeljenoj na Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora [engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST], verzije 1.1) i ukupno preživljjenje (engl. *overall survival*, OS). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora. U Tablici 3 sažeto su prikazane ključne mjere ishoda za djelotvornost u bolesnika koji prethodno nisu liječeni ipilimumabom u trenutku završne analize provedene nakon najmanje 21 mjeseca praćenja. Slike 1 i 2 prikazuju Kaplan-Meierove krivulje za OS i PFS na temelju završne analize.

**Tablica 3: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-006**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svaka 3 tjedna n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svaka 2 tjedna n=279	Ipilimumab 3 mg/kg TT svaka 3 tjedna n=278
<b>OS</b>			
Broj (%) bolesnika s događajem	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-vrijednost†	< 0,001	< 0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	Nije dosegnut (24; ND)	Nije dosegnut (22; ND)	16 (14; 22)
<b>PFS</b>			
Broj (%) bolesnika s događajem	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-vrijednost†	< 0,001	< 0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
<b>Najbolji objektivan odgovor</b>			
ORR % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Potpun odgovor	13%	12%	5%
Djelomičan odgovor	23%	25%	8%
<b>Trajanje odgovora‡</b>			
Medijan u mjesecima (raspon)	Nije dosegnut (2,0; 22,8+)	Nije dosegnut (1,8; 22,8+)	Nije dosegnut (1,1+; 23,8+)
% u tijeku nakon 18 mjeseci	68%§	71%§	70%§

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s ipilimumabom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

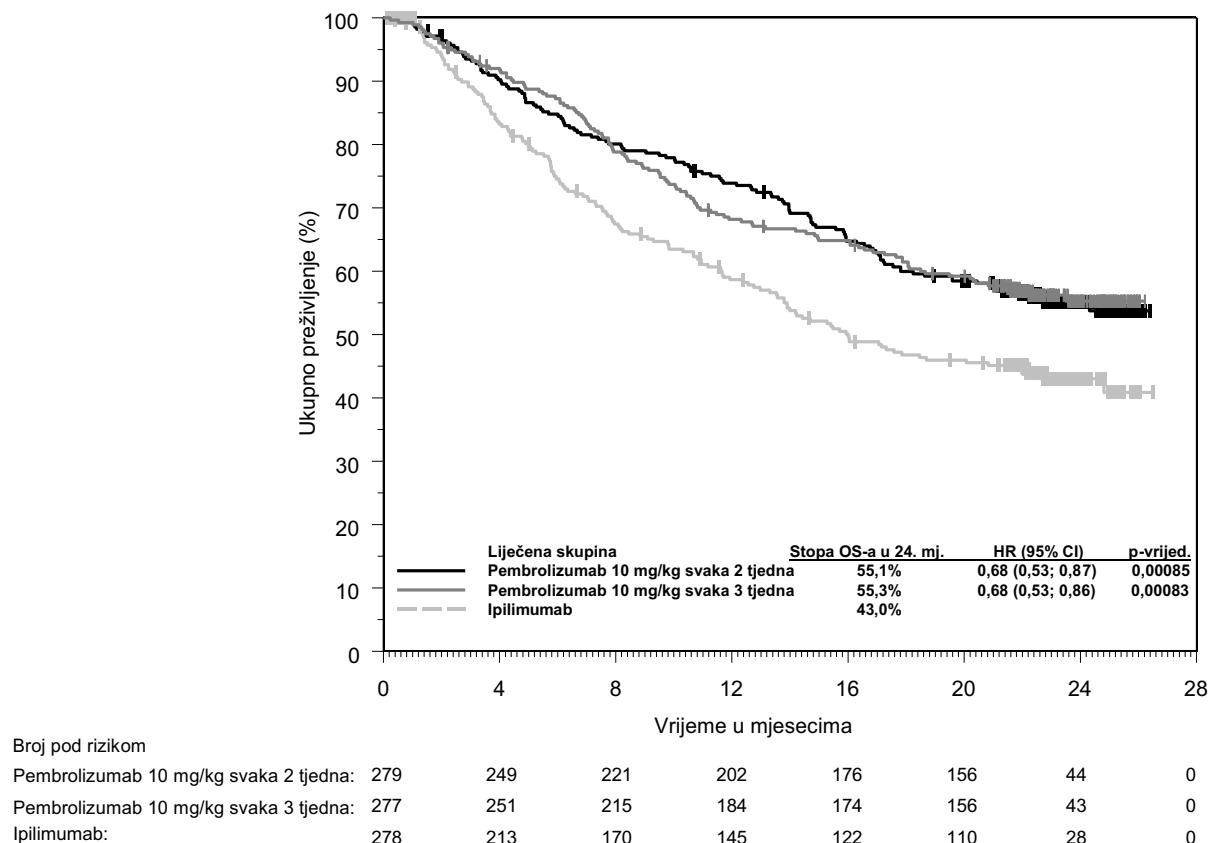
† Na temelju stratificiranog log-rang testa

‡ Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom

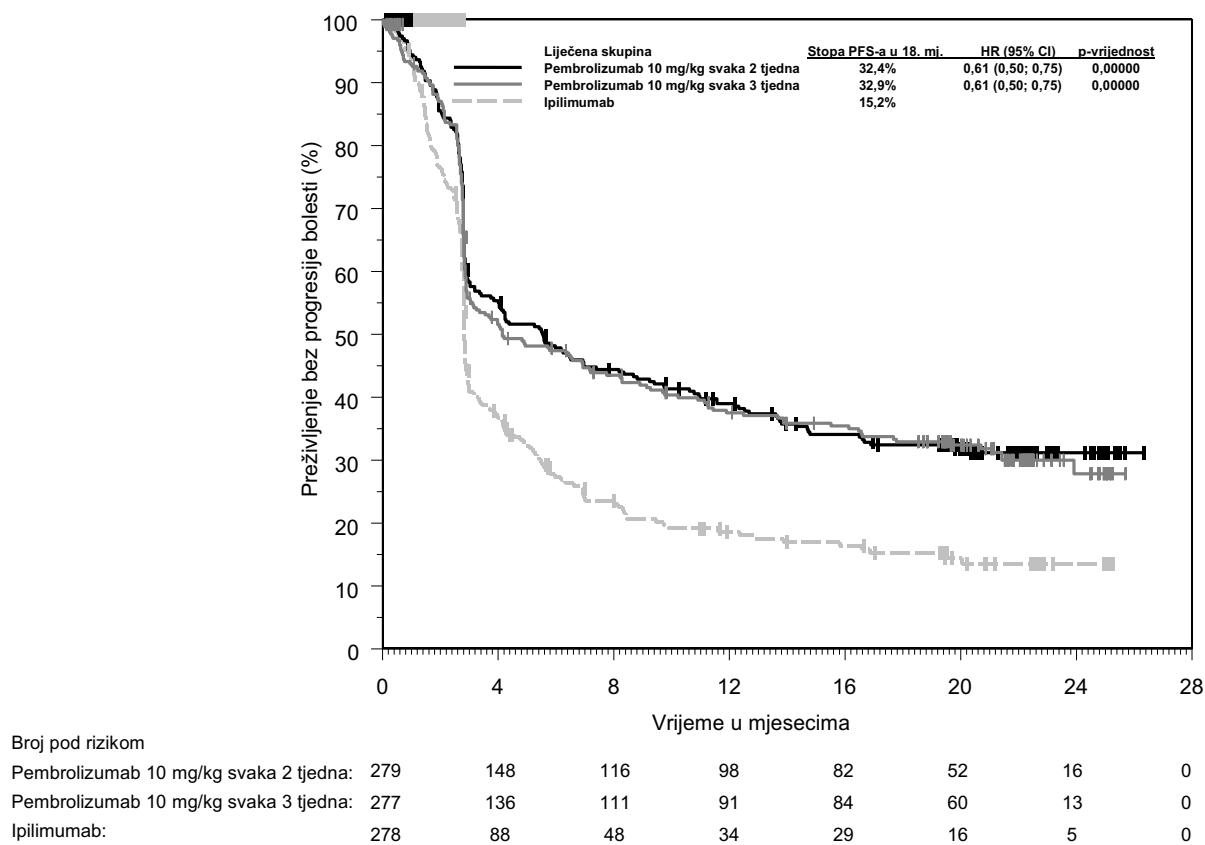
§ Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

ND = nije dostupno

**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-006 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-006 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**KEYNOTE-002: Kontrolirano ispitivanje u bolesnika s melanomom koji su prethodno liječeni ipilimumabom**

Sigurnost i djelotvornost pembrolizumaba ispitivane su u multicentričnom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-002 u liječenju uznapredovalog melanoma u bolesnika koji su prethodno bili liječeni ipilimumabom i, ako su bili pozitivni na mutaciju BRAF V600, BRAF ili MEK inhibitorom. Bolesnici su bili randomizirani (1:1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 2 (n=180) ili 10 mg/kg TT (n=181) svaka 3 tjedna ili kemoterapije (n=179; uključujući dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel ili karboplatin+paklitaksel). U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s autoimunom bolešću ni oni koji su primali imunosupresivnu terapiju; dodatni isključni kriteriji bili su prethodne teške ili po život opasne imunološki uzrokovane nuspojave tijekom liječenja ipilimumabom, definirane kao bilo koja toksičnost 4. stupnja ili toksičnost 3. stupnja koja je zahtijevala liječenje kortikosteroidima ( $>10$  mg/dan prednizona ili ekvivalenta) dulje od 12 tjedana; nuspojave  $\geq 2$ . stupnja koje su nastupile tijekom prethodnog liječenja ipilimumabom i koje su bile u tijeku; prethodna teška preosjetljivost na druga monoklonska protutijela; pneumonitis ili intersticijalna bolest pluća u anamnezi; infekcija HIV-om, hepatitisom B ili hepatitisom C te funkcionalni ECOG status od  $\geq 2$ .

Bolesnici su bili liječeni pembrolizumabom do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Klinički stabilnim bolesnicima koji su pokazivali početne znakove progresije bolesti bilo je dopušteno nastaviti liječenje do potvrde progresije bolesti. Procjena statusa tumora provedena je nakon 12 tjedana, zatim svakih 6 tjedana do 48. tjedna, a nakon toga svakih 12 tjedana. Bolesnici liječeni kemoterapijom u kojih je došlo do neovisne potvrde progresije bolesti nakon prve planirane procjene bolesti mogli su prijeći u drugu skupinu i primati pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT ili 10 mg/kg TT svaka 3 tjedna prema načelu dvostruko slijepog ispitivanja.

Od 540 bolesnika, njih 61% bili su muškarci, 43% imalo je  $\geq 65$  godina (medijan dobi iznosio je 62 godine [raspon: 15-89]), a 98% bolesnika bili su bijelci. 82% bolesnika imalo je stadij M1c, 73% bolesnika je prethodno primalo najmanje dvije, a njih 32% tri ili više sistemskih terapija za

uznapredovali melanom. 45% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status od 1, 40% imalo je povišene vrijednosti LDH, a njih 23% imalo je tumor s mutiranim genom BRAF.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS prema IRO-u na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST te OS. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i trajanje odgovora. U Tablici 4 sažeto su prikazane ključne mjere ishoda za djelotvornost u trenutku završne analize u bolesnika prethodno liječenih ipilimumabom, dok je Kaplan-Meierova krivulja za PFS prikazana na Slici 3. Obje skupine koje su primale pembrolizumab su bile superiorne u odnosu na kemoterapiju za PFS i nije bilo razlika između doza pembrolizumaba. Nije bilo statistički značajne razlike između pembrolizumaba i kemoterapije u završnoj analizi OS-a, koja nije bila prilagođena za potencijalno ometajuće učinke prijelaza bolesnika u drugu skupinu. Među bolesnicima randomiziranim za primanje kemoterapije, njih 55% prešlo je u drugu skupinu i nakon toga primalo liječenje pembrolizumabom.

**Tablica 4: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-002**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svaka 3 tjedna n=181	Kemoterapija n=179
<b>PFS</b>			
Broj (%) bolesnika s događajem	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-vrijednost†	< 0,001	< 0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
<b>OS</b>			
Broj (%) bolesnika s događajem	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-vrijednost†	0,1173	0,0106‡	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
<b>Najbolji objektivan odgovor</b>			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Potpun odgovor	3%	7%	0%
Djelomičan odgovor	19%	20%	5%
<b>Trajanje odgovora§</b>			
Medijan u mjesecima (raspon)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Nije dosegnut (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% u tijeku nakon 12 mjeseci	73%¶	79%¶	0%¶

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s kemoterapijom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

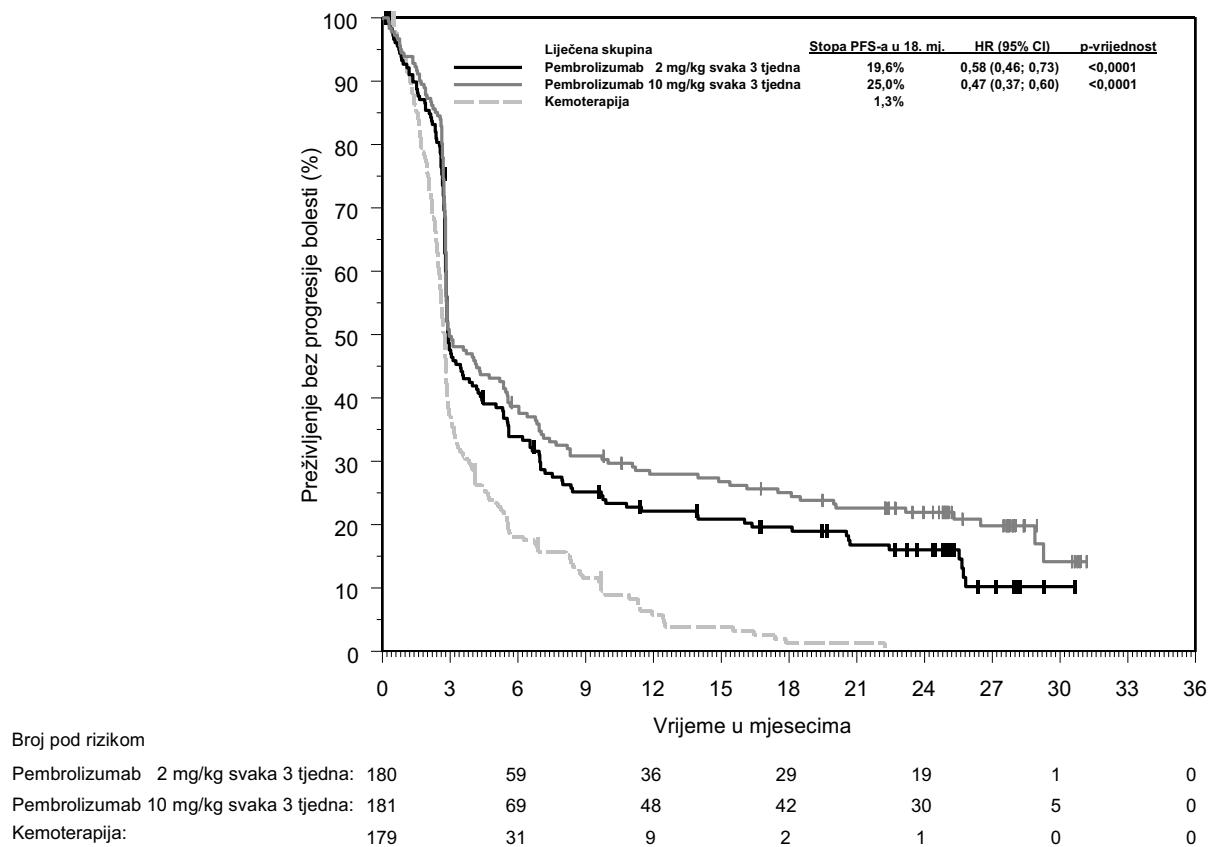
† Na temelju stratificiranog log-rang testa

‡ Nije statistički značajno nakon prilagodbe za multiplicitet

§ Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom iz završne analize

¶ Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

**Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-002 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



*KEYNOTE-001: Otvoreno ispitivanje u bolesnika s melanomom koji su prethodno neliječeni i koji su liječeni ipilimumabom*

Sigurnost i djelotvornost pembrolizumaba u bolesnika s uznapredovalim melanomom ispitivane su u nekontroliranom, otvorenom ispitivanju KEYNOTE-001. Djelotvornost se ocjenjivala u 276 bolesnika iz dviju definiranih kohorti, od kojih je jedna uključivala bolesnike prethodno liječene ipilimumabom (i BRAF ili MEK inhibitorom, ako su imali melanom pozitivan na mutaciju BRAF V600), a druga bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni ipilimumabom. Bolesnicima je nasumično dodijeljena terapija pembrolizumabom u dozi od 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna ili 10 mg/kg TT svaka 3 tjedna. Bolesnici su bili liječeni pembrolizumabom do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Klinički stabilnim bolesnicima koji su pokazivali početne znakove progresije bolesti bilo je dopušteno nastaviti liječenje do potvrde progresije bolesti. Isključni kriteriji bili su slični onima u ispitivanju KEYNOTE-002.

Od 89 bolesnika prethodno liječenih ipilimumabom koji su primali pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT, njih 53% bili su muškarci, 33% imalo je  $\geq 65$  godina, a medijan dobi iznosio je 59 godina (raspon: 18-88). Svi osim dvoje bolesnika bili su bijelci. 84% bolesnika imalo je stadij M1c, dok je 8% bolesnika imalo moždane metastaze u anamnezi. 70% posto bolesnika prethodno je primalo najmanje dvije, a njih 35% tri ili više sistemskih terapija za uznapredovali melanom. Mutacije u genu BRAF prijavljene su u 13% bolesnika uključenih u ispitivanje. Svi bolesnici oboljeli od tumora s mutacijom u genu BRAF prethodno su bili liječeni BRAF inhibitorom.

Od 51 bolesnika koji prethodno nije bio liječen ipilimumabom i koji je primao pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT, njih 63% bili su muškarci, 35% imalo je  $\geq 65$  godina, a medijan dobi iznosio je 60 godina (raspon: 35-80). Svi osim jednog bolesnika bili su bijelci. 63% bolesnika imalo je melanom stadija M1c, dok je 2% bolesnika imalo metastaze u mozgu u anamnezi. 45% bolesnika prethodno nije primalo terapiju za uznapredovali melanom. Mutacije u genu BRAF prijavljene su u 20 (39%) bolesnika. Među bolesnicima oboljelimu od tumora s mutacijom u genu BRAF, njih 10 (50%) prethodno je liječeno BRAF inhibitorom.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je ORR prema neovisnoj ocjeni utemeljenoj na verziji 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa kontrole bolesti (uključujući potpun odgovor, djelomičan odgovor i stabilnu bolest), trajanje odgovora, PFS i OS. Odgovor tumora ocjenjivao se u 12-tjednim intervalima. U Tablici 5 sažeto su prikazane ključne mjere ishoda za djelotvornost u bolesnika prethodno liječenih ipilimumabom i onih koji prethodno nisu primali ipilimumab, a koji su primali pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT, na temelju najmanje 30 mjeseci praćenja za sve bolesnike.

**Tablica 5: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-001**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna u bolesnika prethodno liječenih ipilimumabom n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ipilimumabom n=51
<b>Najbolji objektivan odgovor* prema IRO-u†</b>		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Potpun odgovor	7%	12%
Djelomičan odgovor	19%	24%
Stopa kontrole bolesti %‡	48%	49%
<b>Trajanje odgovora§</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% u tijeku nakon 24 mjeseca¶	75%	71%
<b>PFS</b>		
Medijan u mjesecima (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Stopa PFS-a nakon 12 mjeseci	34%	38%
<b>OS</b>		
Medijan u mjesecima (95% CI)	18,9 (11, nije dostupno)	28,0 (14, nije dostupno)
Stopa OS-a nakon 24 mjeseca	44%	56%

\* Uključuje bolesnike bez mjerljive bolesti na početku ispitivanja, što je utvrđeno neovisnom radiološkom procjenom

† IRO = integrirana radiološka i onkološka procjena na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST

‡ Na temelju stabilne bolesti ili boljeg ishoda kao najboljeg odgovora

§ Na temelju bolesnika s potvrđenim odgovorom prema neovisnoj ocjeni, počevši od datuma kada je odgovor prvi put zabilježen; n = 23 za bolesnike prethodno liječene ipilimumabom; n=18 za bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni ipilimumabom

¶ Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

Rezultati postignuti u bolesnika prethodno liječenih ipilimumabom (n=84) i onih koji prethodno nisu liječeni ipilimumabom (n=52), a koji su primali pembrolizumab u dozi od 10 mg/kg TT svaka 3 tjedna, bili su slični onima zapaženim u bolesnika koji su primali pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna.

#### *Analize potpopulacija*

##### Status mutacije u genu BRAF kod melanoma

U sklopu završne analize ispitivanja KEYNOTE-002 provedena je analiza podskupina u bolesnika koji su imali divlji tip gena BRAF (n=414; 77%) ili mutaciju u genu BRAF i koji su prethodno primali BRAF terapiju (n=126; 23%), kako je sažeto prikazano u Tablici 6.

**Tablica 6: Rezultati za djelotvornost prema statusu mutacije u genu BRAF u ispitivanju KEYNOTE-002**

<b>Mjera ishoda</b>	<b>Divlji tip gena BRAF</b>		<b>Mutacija u genu BRAF uz prethodnu BRAF terapiju</b>	
	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna (n=136)</b>	<b>Kemoterapija (n=137)</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna (n=44)</b>	<b>Kemoterapija (n=42)</b>
Omjer hazarda za PFS* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
Omjer hazarda za OS* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s kemoterapijom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

U sklopu završne analize ispitivanja KEYNOTE-006 provedena je analiza podskupina u bolesnika koji su imali divlji tip gena BRAF (n=525; 63%), bolesnika koji su imali mutaciju u genu BRAF, ali prethodno nisu primali BRAF terapiju (n=163; 20%) te bolesnika koji su imali mutaciju u genu BRAF i prethodno su primali BRAF terapiju (n=139; 17%), kako je sažeto prikazano u Tablici 7.

**Tablica 7: Rezultati za djelotvornost prema statusu mutacije u genu BRAF u ispitivanju KEYNOTE-006**

<b>Mjera ishoda</b>	<b>Divlji tip gena BRAF</b>		<b>Mutacija u genu BRAF bez prethodne BRAF terapije</b>		<b>Mutacija u genu BRAF uz prethodnu BRAF terapiju</b>	
	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg TT svaka 2 ili 3 tjedna (objedinjeni podaci)</b>	<b>Ipilimumab (n=170)</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg TT svaka 2 ili 3 tjedna (objedinjeni podaci)</b>	<b>Ipilimumab (n=55)</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg TT svaka 2 ili 3 tjedna (objedinjeni podaci)</b>	<b>Ipilimumab (n=52)</b>
Omjer hazarda za PFS* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
<b>Omjer hazarda za OS* (95% CI)</b>	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%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s ipilimumabom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

#### PD-L1 status kod melanoma

U sklopu završne analize ispitivanja KEYNOTE-002 provedena je analiza podskupina u bolesnika koji su bili PD-L1 pozitivni (PD-L1 ekspresija u  $\geq 1\%$  tumorskih stanica i imunosnih stanica povezanih s tumorom u odnosu na sve vijabilne tumorske stanice - MEL skor) naspram onih koji su bili PD-L1 negativni. Ekspresija PD-L1 određivala se retrospektivno imunohistokemijskom (engl. *immunohistochemistry*, IHC) pretragom uz pomoć anti-PD-L1 protutijela 22C3. Među bolesnicima u kojih se mogla odrediti ekspresija PD-L1 (79%), njih 69% (n=294) bilo je PD-L1 pozitivno, a njih 31% (n=134) PD-L1 negativno. Tablica 8 sažeto prikazuje rezultate za djelotvornost prema ekspresiji PD-L1.

**Tablica 8: Rezultati za djelotvornost prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju KEYNOTE-002**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna	Kemoterapija	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna	Kemoterapija
<b>PD-L1 pozitivni bolesnici</b>		<b>PD-L1 negativni bolesnici</b>		
Omjer hazarda za PFS* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
Omjer hazarda za OS* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s kemoterapijom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

U sklopu završne analize ispitivanja KEYNOTE-006 provedena je analiza podskupina u bolesnika koji su bili PD-L1 pozitivni (n=671; 80%) naspram onih koji su bili PD-L1 negativni (n=150; 18%). Među bolesnicima u kojih se mogla odrediti ekspresija PD-L1 (98%), njih 82% bilo je PD-L1 pozitivno, a njih 18% PD-L1 negativno. Tablica 9 sažeto prikazuje rezultate za djelotvornost prema ekspresiji PD-L1.

**Tablica 9: Rezultati za djelotvornost prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju KEYNOTE-006**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svaka 2 ili 3 tjedna (objedinjeni podaci)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svaka 2 ili 3 tjedna (objedinjeni podaci)	Ipilimumab
<b>PD-L1 pozitivni bolesnici</b>		<b>PD-L1 negativni bolesnici</b>		
Omjer hazarda za PFS* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
Omjer hazarda za OS* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s ipilimumabom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

### Očni melanom

U 20 ispitanika s očnim melanomom uključenih u ispitivanje KEYNOTE-001 nije prijavljen nijedan objektivan odgovor; stabilna je bolest prijavljena u 6 bolesnika.

### KEYNOTE-716: Placebom kontrolirano ispitivanje adjuvantnog liječenja bolesnika podvrgnutih resekciji melanoma stadija IIB ili IIC

Djelotvornost pembrolizumaba ocjenjivala se u ispitivanju KEYNOTE-716, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika kojima je učinjena resekcija melanoma stadija IIB ili IIC. Ukupno je 976 bolesnika bilo randomizirano (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka tri tjedna (ili u dozi za pedijatrijske bolesnike [u dobi od 12 do 17 godina] od 2 mg/kg intravenski [do najviše 200 mg] svaka tri tjedna) (n=487) ili placebo (n=489) tijekom najviše godinu dana ili do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana na temelju T stadija bolesti prema 8. izdanju klasifikacije Američkog povjerenstva za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju, kao ni oni s melanomom sluznice ili očnim melanomom. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati ni bolesnici koji su za liječenje melanoma prethodno primali neku drugu terapiju osim kirurškog liječenja. Pretraga snimanjem provodila se svakih 6 mjeseci od randomizacije do kraja 4. godine, a nakon toga jednom tijekom 5. godine nakon randomizacije ili do recidiva bolesti, što god je nastupilo prvo.

Početne značajke među 976 bolesnika bile su sljedeće: medijan dobi 61 godina (raspon: 16-87; 39% u dobi od 65 ili više godina; 2 adolescentna bolesnika [po jedan u svakoj liječenoj skupini]); 60% muškaraca te funkcionalni ECOG status 0 (93%) i 1 (7%). Šezdeset i četiri posto (64%) bolesnika imalo je bolest stadija IIB, a 35% njih bolest stadija IIC.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je prezivljenje bez recidiva bolesti (engl. *recurrence-free survival*, RFS) prema ocjeni ispitivača u cjelokupnoj populaciji, pri čemu se RFS definirao kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalne, regionalne ili udaljene metastaze) ili smrti, što god je nastupilo prije. Sekundarne mjere ishoda bile su prezivljenje bez udaljenih metastaza (engl. *distant metastasis-free survival*, DMFS) i OS u cjelokupnoj populaciji. OS se nije formalno ocjenjivao u trenutku provođenja ove analize. Prema unaprijed određenoj interim analizi ispitivanje je prvo bitno pokazalo statistički značajno poboljšanje RFS-a (HR: 0,65; 95% CI: 0,46; 0,92; p-vrijednost = 0,00658) u bolesnika randomiziranih za liječenje pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Prijavljeni rezultati iz unaprijed određene završne analize RFS-a nakon medijana praćenja od 20,5 mjeseci sažeto su prikazani u Tablici 10. Ažurirani rezultati za RFS nakon medijana praćenja od 38,5 mjeseci bili su u skladu s onima iz završne analize RFS-a u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala pembrolizumab u odnosu na one u skupini koja je primala placebo (HR: 0,62; 95% CI: 0,49; 0,79) (vidjeti Sliku 4). Prema unaprijed određenoj interim analizi nakon medijana praćenja od 26,9 mjeseci ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje DMFS-a (HR: 0,64; 95% CI: 0,47; 0,88; p-vrijednost = 0,00292) u bolesnika randomiziranih za liječenje pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Prijavljeni rezultati iz unaprijed određene završne analize DMFS-a nakon medijana praćenja od 38,5 mjeseci sažeto su prikazani u Tablici 10 i na Slici 5.

**Tablica 10: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-716**

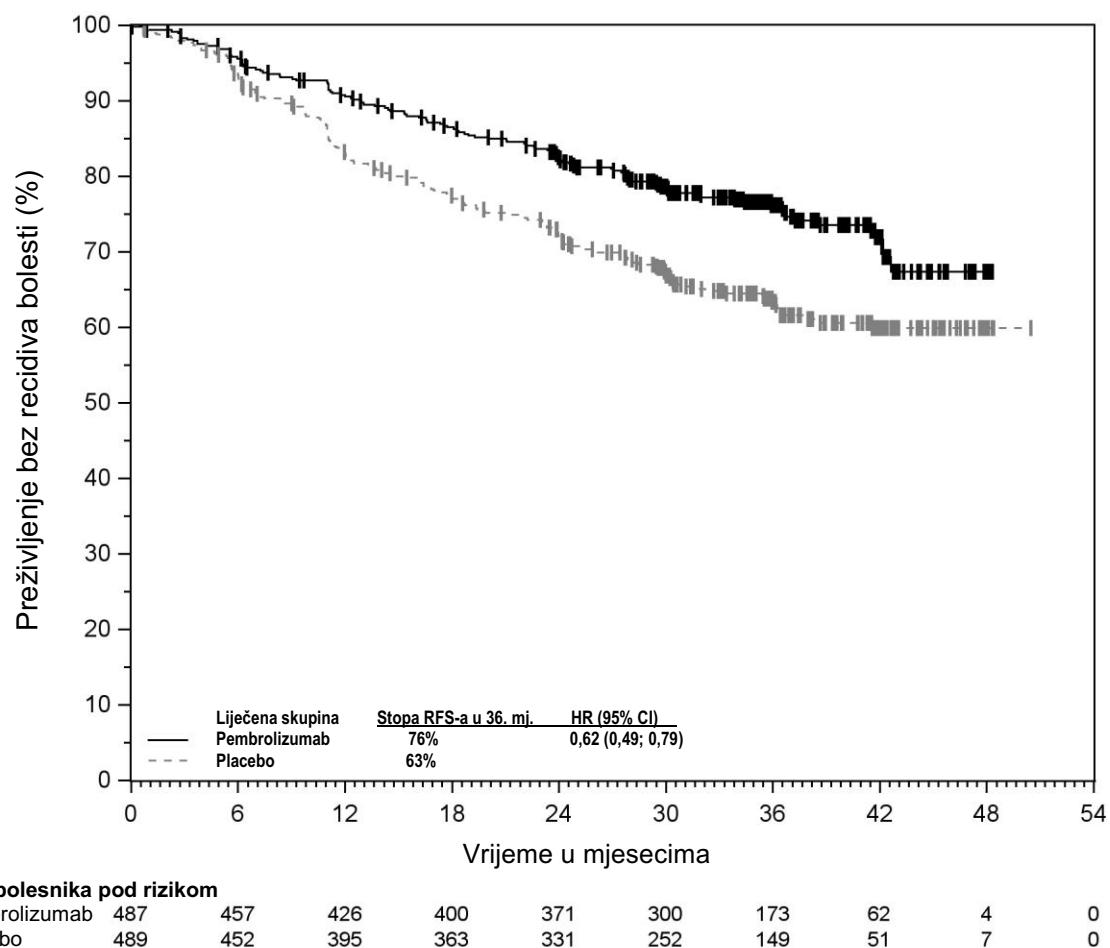
Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=487	Placebo
<b>RFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	72 (15%)	115 (24%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	ND (ND; ND)	ND (29,9; ND)
Omjer hazarda * (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-vrijednost (stratificirani log-rang test) <sup>†</sup>	0,00046	
<b>DMFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	ND (ND; ND)	ND (ND; ND)
Omjer hazarda * (95% CI)	0,59 (0,44; 0,79)	

\* Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

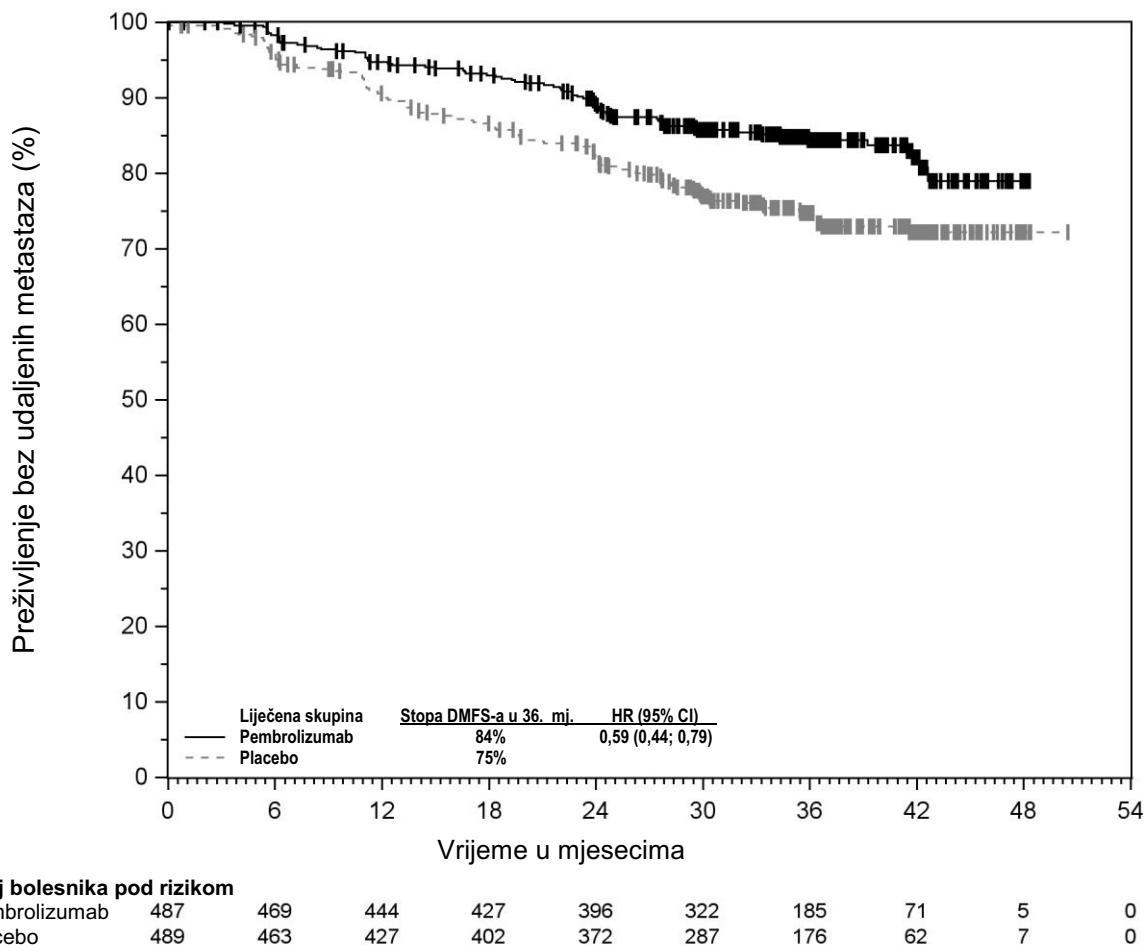
† Nominalna p-vrijednost na temelju log-rang testa stratificiranog prema T stadiju bolesti prema 8. izdanju klasifikacije AJCC-a.

ND = nije dosegnuto

**Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez recidiva bolesti prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-716 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**Slika 5: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez udaljenih metastaza prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-716 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**KEYNOTE-054: Placebom kontrolirano ispitivanje adjuvantnog liječenja bolesnika podvrgnutih potpunoj resekciji melanoma stadija III**

Djelotvornost pembrolizumaba ocjenjivala se u ispitivanju KEYNOTE-054, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika kojima je učinjena potpuna resekcija melanoma stadija IIIA (metastaza u limfnom čvoru  $> 1$  mm), IIIB ili IIIC. Ukupno je 1019 odraslih bolesnika bilo randomizirano (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka tri tjedna ( $n=514$ ) ili placebo ( $n=505$ ) tijekom najviše godinu dana, do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana na temelju stadija bolesti prema 7. izdanju klasifikacije AJCC-a (IIIA, IIIB, IIIC uz 1-3 pozitivna limfna čvora ili IIIC uz  $\geq 4$  pozitivna limfna čvora) te geografske regije (Sjeverna Amerika, europske zemlje, Australija i ostale zemlje). Kod bolesnika se unutar 13 tjedana prije početka liječenja morala provesti disekcija limfnog čvora te radioterapija, ako je bila indicirana. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju, kao ni oni s melanomom sluznice ili očnim melanomom. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati ni bolesnici koji su za liječenje melanoma prethodno primali neku drugu terapiju osim kirurškog liječenja ili interferona za melanome velike debljine bez dokaza zahvaćenosti limfnih čvorova. Slikovna pretraga se nakon prve doze pembrolizumaba provodila svakih 12 tjedana tijekom prve dvije godine, zatim svakih 6 mjeseci od 3. do 5. godine, a nakon toga jednom godišnje.

Početne značajke među 1019 bolesnika bile su sljedeće: medijan dobi 54 godine (25% u dobi od 65 ili više godina), 62% muškaraca te funkcionalni ECOG status 0 (94%) i 1 (6%). Šesnaest posto (16%)

bolesnika imalo je bolest stadija IIIA, 46% njih imalo je bolest stadija IIIB, 18% bolesnika imalo je bolest stadija IIIC (1-3 pozitivna limfna čvora), a 20% bolest stadija IIIC ( $\geq 4$  pozitivna limfna čvora); 50% bolesnika bilo je pozitivno na mutaciju BRAF V600, a 44% njih imalo je divlji tip gena BRAF. Ekspresija PD-L1 određivala se retrospektivno IHC pretragom uz pomoć anti-PD-L1 protutijela 22C3; 84% bolesnika imalo je melanom pozitivan na PD-L1 (ekspresija PD-L1 u  $\geq 1\%$  tumorskih stanica i imunosnih stanica povezanih s tumorom u odnosu na sve vijabilne tumorske stanice). Primijenjen je isti sustav ocjenjivanja kao i za metastatski melanom (MEL skor).

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su RFS prema ocjeni ispitivača u cjelokupnoj populaciji i u populaciji s PD-L1-pozitivnim tumorima, pri čemu se RFS definirao kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalne, regionalne ili udaljene metastaze) ili smrti, što god je nastupilo prije. Sekundarne mjere ishoda bile su DMFS i OS u cjelokupnoj populaciji i u populaciji s PD-L1-pozitivnim tumorima. OS se nije formalno ocjenjivao u trenutku provođenja tih analiza. Prema unaprijed određenoj interim analizi ispitivanje je prвobitno pokazalo statistički značajno poboljšanje RFS-a (HR: 0,57; 98,4% CI: 0,43; 0,74; p-vrijednost  $< 0,0001$ ) u bolesnika randomiziranih za liječenje pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Ažurirani rezultati za djelotvornost nakon medijana praćenja od 45,5 mjeseci sažeto su prikazani u Tablici 11 i na Slikama 6 i 7.

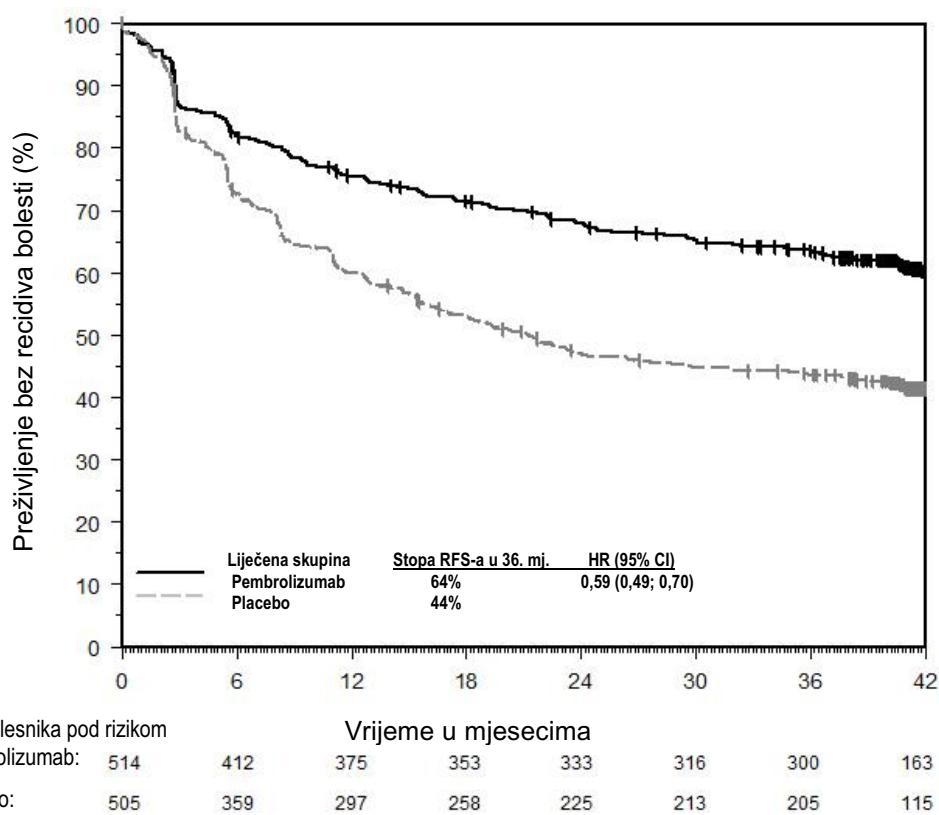
**Tablica 11: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-054**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=514	Placebo n=505
<b>RFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	203 (40%)	288 (57%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	ND	21,4 (16,3; 27,0)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
<b>DMFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	173 (34%)	245 (49%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	ND	40,0 (27,7; ND)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-vrijednost (stratificirani log-rang test)	< 0,0001	

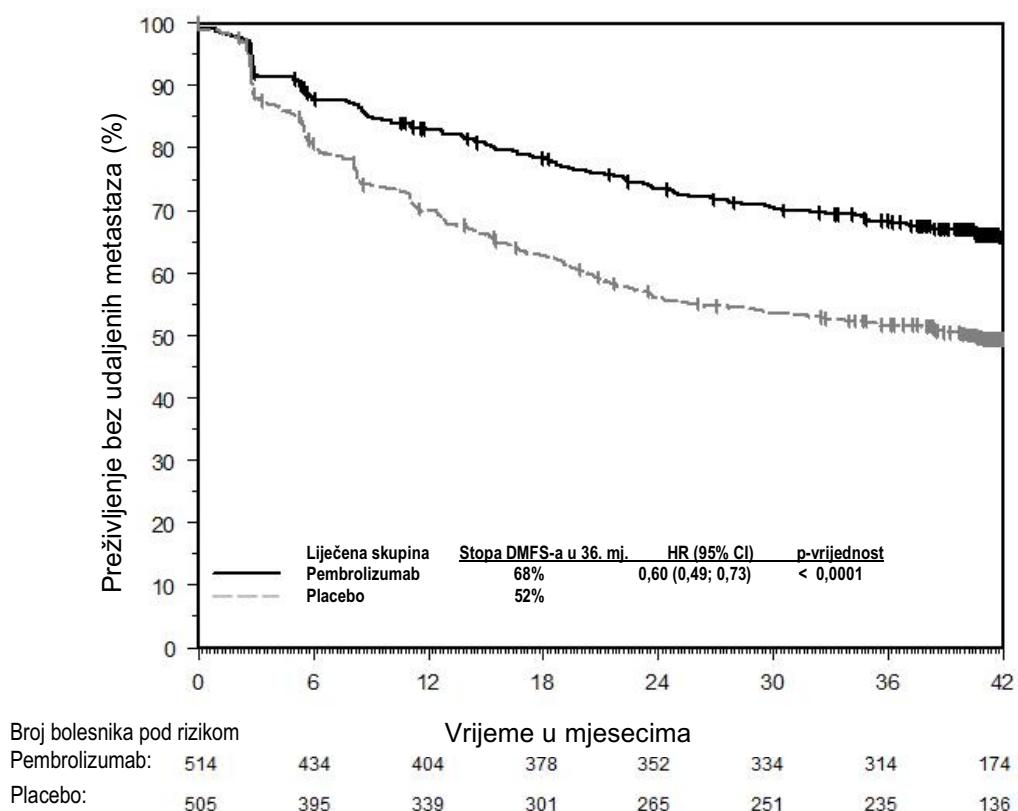
\* Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

ND = nije dosegnuto

**Slika 6: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez recidiva bolesti prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-054 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**Slika 7: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez udaljenih metastaza prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-054 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



Korisni učinci na RFS i DMFS dosljedno su opaženi u svim podskupinama, uključujući podskupine prema tumorskoj ekspresiji PD-L1, statusu mutacije gena BRAF i stadiju bolesti (prema 7. izdanju AJCC klasifikacije). Ti su rezultati bili dosljedni nakon ponovnog određivanja stadija bolesti u *post-hoc* analizi prema trenutnom, 8. izdanju AJCC klasifikacije.

#### NSCLC

##### KEYNOTE-671: Kontrolirano ispitivanje neoadjuvantnog i adjuvantnog liječenja bolesnika s resektabilnim NSCLC-om

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom koja je sadržavala platinu kao neoadjuvantnog liječenja, a zatim u monoterapiji kao adjuvantnog liječenja, ispitivala se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-671. Glavni uključni kriteriji bili su prethodno neliječeni i resekabilan NSCLC u bolesnika izloženih visokom riziku od recidiva (stadij II, IIIA ili IIIB (N2) prema 8. izdanju AJCC klasifikacije), neovisno o tumorskoj ekspresiji PD-L1 određenoj uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Testiranje na tumorske aberacije u genomu ili onkogene pokretače nije bilo uvjet za uključivanje u ispitivanje.

Sljedeći seleksijski kriteriji opisuju bolesnike s visokim rizikom od recidiva koji su obuhvaćeni ovom terapijskom indikacijom i odražavaju populaciju bolesnika s bolešću stadija II – IIIB (N2) prema 8. izdanju klasifikacije: veličina tumora > 4 cm; ili tumori bilo koje veličine praćeni statusom N1 ili N2; ili tumori koji zahvaćaju strukture prsišta (izravno zahvaćaju porebricu, stijenku prsišta, ošit, ošitni živac, pleuru sredoprsja, parijetalni perikard, sredoprsje, srce, velike krvne žile, dušnik, povratni laringealni živac, jednjak, tijelo kralješka, karinu); ili tumori veličine > 4 cm koji zahvaćaju glavni bronh; ili tumori veličine > 4 cm koji uzrokuju opstruktivnu atelektazu koja se proteže do hilusa; ili tumori sa zasebnim čvorom/čvorovima u istom režnju ili različitom ipsilateralnom režnju u odnosu na primarni rak pluća.

Ako je to bilo indicirano, bolesnici su prije adjuvantne terapije pembrolizumabom ili placebom primali i adjuvantnu radioterapiju. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja ni bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratificirana prema stadiju bolesti (II naspram III), tumorskoj ekspresiji PD-L1 (TPS ≥ 50% ili < 50%), histološkim značajkama tumora (skvamozni naspram neskvamoznog karcinoma) i geografskoj regiji (Istočna Azija naspram ostatka svijeta).

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u jednu od sljedećih liječenih skupina:

- Liječena skupina A: neoadjuvantna primjena pembrolizumaba 200 mg 1. dana u kombinaciji s cisplatinom 75 mg/m<sup>2</sup> te ili pemetreksedom 500 mg/m<sup>2</sup> 1. dana ili gemcitabinom 1000 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dana svakog 21-dnevнog ciklusa tijekom najviše 4 ciklusa. Nakon kirurškog zahvata pembrolizumab 200 mg primjenjivao se svaka 3 tjedna tijekom najviše 13 ciklusa.
- Liječena skupina B: neoadjuvantna primjena placebo 1. dana u kombinaciji s cisplatinom 75 mg/m<sup>2</sup> te ili pemetreksedom 500 mg/m<sup>2</sup> 1. dana ili gemcitabinom 1000 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dana svakog 21-dnevнog ciklusa tijekom najviše 4 ciklusa. Nakon kirurškog zahvata placebo se primjenjivao svaka 3 tjedna tijekom najviše 13 ciklusa.

Svi ispitivani lijekovi primjenjivali su se intravenskom infuzijom. Primjena pembrolizumaba ili placebo nastavila se do završetka liječenja (17 ciklusa), progresije bolesti koja onemogućuje definitivan kirurški zahvat, recidiva bolesti tijekom adjuvantnog liječenja, progresije bolesti u bolesnika koji nisu bili podvrgnuti kirurškom zahvatu ili u kojih nije učinjena potpuna resekcija, a koji su započeli adjuvantno liječenje ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Ocjena statusa tumora provedena je na početku ispitivanja, u 7. tjednu i 13. tjednu neoadjuvantnog liječenja te unutar 4 tjedna prije početka adjuvantnog liječenja. Nakon početka adjuvantnog liječenja ocjena statusa tumora provodila se svakih 16 tjedana do kraja 3. godine, a zatim svakih 6 mjeseci.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) prema ocjeni ispitivača.

Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa patološkog potpunog odgovora (engl. *pathological complete response*, pCR) i stopa velikog patološkog odgovora (engl. *major pathological response*, mPR) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog patološkog povjerenstva (engl. *blinded independent pathology review*, BIPR).

U ispitivanju KEYNOTE-671 randomizirano je ukupno 797 bolesnika: 397 bolesnika u skupinu koja je primala pembrolizumab i 400 bolesnika u skupinu koja je primala placebo. Početne značajke bile su sljedeće: medijan dobi od 64 godine (raspon: 26 do 83), 45% bolesnika u dobi od 65 ili više godina; 71% muškaraca; 61% bijelaca, 31% Azijaca i 2% crnaca. Šezdeset i tri posto (63%) bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 37% funkcionalni ECOG status 1; 30% imalo je bolest stadija II, a 70% bolest stadija III; 33% imalo je TPS  $\geq 50\%$ , a 67% TPS  $< 50\%$ ; 43% imalo je histološki skvamozan tumor, a 57% histološki neskvamozan tumor; 31% bilo je iz istočnoazijске geografske regije. Četiri posto (4%) bolesnika imalo je mutacije gena EGFR, dok je u njih 66% status mutacije gena EGFR bio nepoznat. Tri posto (3%) bolesnika imalo je translokacije gena ALK, dok je u njih 68% status translokacija gena ALK bio nepoznat.

Definitivnom kirurškom zahvatu podvrgnuto je 81% bolesnika u skupini koja je primala pembrolizumab u kombinaciji s kemoterapijom koja je sadržavala platinu u odnosu na njih 76% u skupini liječenoj samo kemoterapijom koja je sadržavala platinu.

Ispitivanje je pokazalo statistički značajna poboljšanja OS-a, EFS-a, pCR-a i mPR-a u bolesnika randomiziranih za primanje pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom koja je sadržavala platinu i zatim pembrolizumaba u monoterapiji u odnosu na bolesnike randomizirane za primanje placebo u kombinaciji s kemoterapijom koja je sadržavala platinu i zatim samo placebo. U unaprijed specificiranoj interim analizi (uz medijan praćenja od 21,4 mjeseca [raspon: 0,4 do 50,6 mjeseci]) HR za EFS iznosio je 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72;  $p < 0,0001$ ) u bolesnika randomiziranih za primanje pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom koja je sadržavala platinu i zatim pembrolizumaba u monoterapiji u odnosu na bolesnike randomizirane za primanje placebo u kombinaciji s kemoterapijom koja je sadržavala platinu i zatim samo placebo. U trenutku provedbe te analize rezultati za OS nisu bili zreli.

U Tablici 12 sažeto su prikazane ključne mjere ishoda za djelotvornost u unaprijed specificiranoj interim analizi nakon medijana praćenja od 29,8 mjeseci (raspon: 0,4 do 62,0 mjeseci). Kaplan-Meierove krivulje za OS i EFS prikazane su na Slikama 8 i 9.

**Tablica 12: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-671**

Mjera ishoda	Pembrolizumab plus kemoterapija / pembrolizumab n = 397	Placebo plus kemoterapija / placebo n = 400
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	110 (28%)	144 (36%)
Medijan u mjesecima* (95% CI)	ND (ND; ND)	52,4 (45,7; ND)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-vrijednost‡	0,00517	
<b>EFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	174 (44%)	248 (62%)
Medijan u mjesecima * (95% CI)	47,2 (32,9; ND)	18,3 (14,8; 22,1)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,59 (0,48; 0,72)	

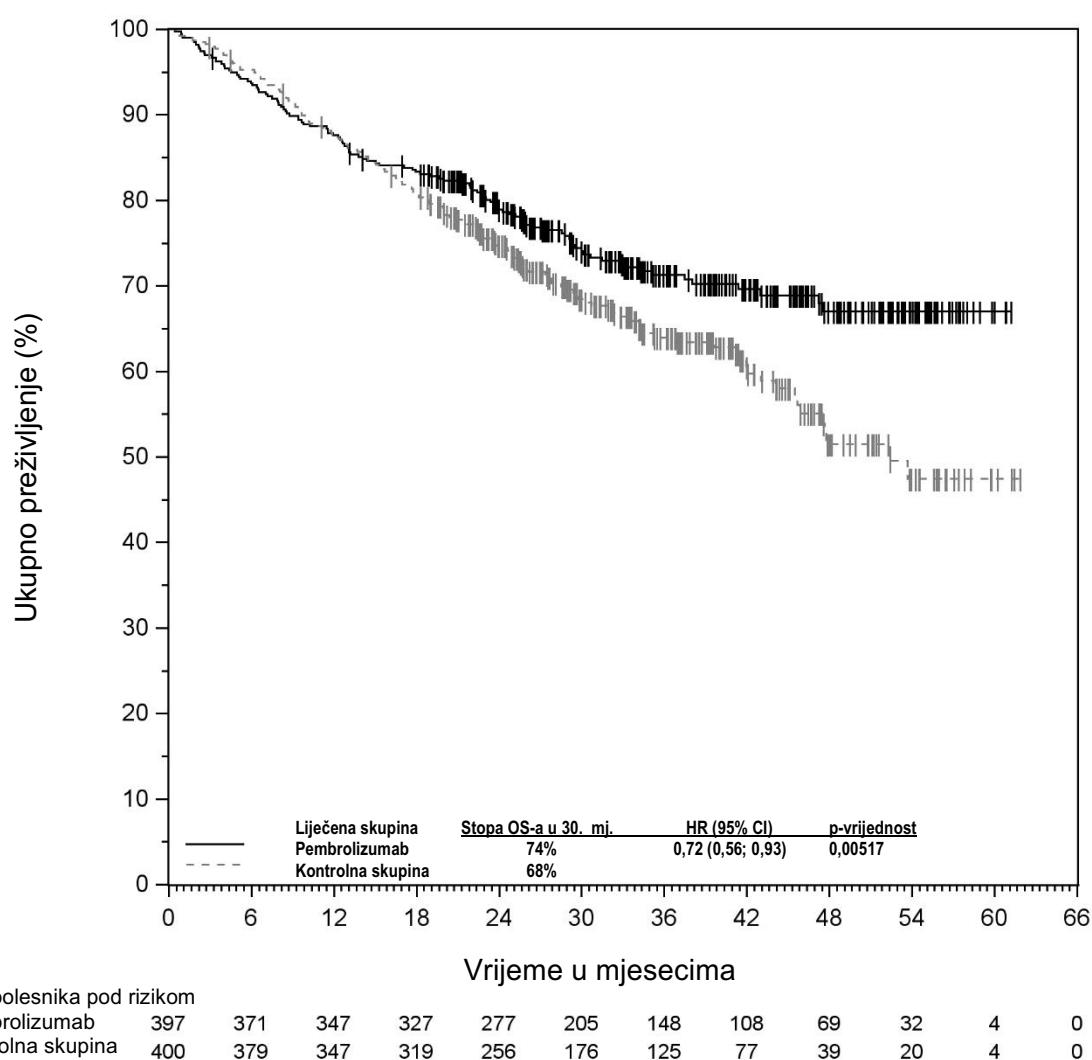
\* Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru

† Na temelju Coxovog regresijskog modela s liječenjem kao kovarijatom stratificiranim prema stadiju bolesti, tumorskoj ekspresiji PD-L1, histološkom tipu i geografskoj regiji

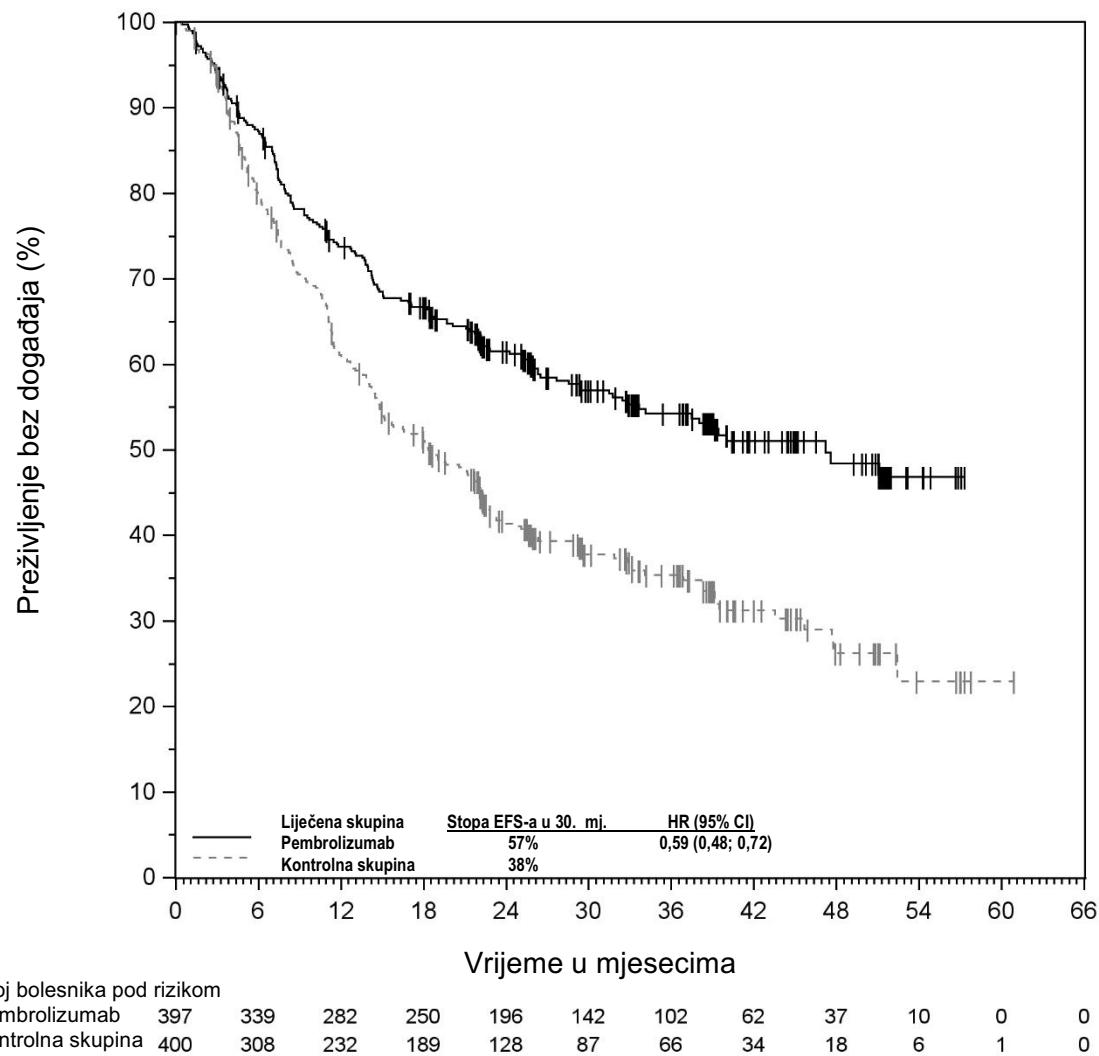
‡ Na temelju stratificiranog log-rang testa

§ ND = nije dosegnuto

**Slika 8: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-671 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**Slika 9: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez događaja prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-671 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



U ispitivanju KEYNOTE-671 provedena je *post-hoc* eksploracijska analiza podskupina u bolesnika koji su imali tumorsku ekspresiju PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$  (skupina koja je primala pembrolizumab [n=132; 33%] u odnosu na skupinu koja je primala placebo [n=134; 34%]), TPS = 1 - 49% (skupina koja je primala pembrolizumab [n=127; 32%] u odnosu na skupinu koja je primala placebo [n=115; 29%]) odnosno TPS < 1% (skupina koja je primala pembrolizumab [n=138; 35%] u odnosu na skupinu koja je primala placebo [n=151; 38%]). HR za EFS iznosio je 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) u bolesnika koji su imali TPS  $\geq 50\%$ , 0,52 (95% CI: 0,36; 0,73) u bolesnika koji su imali TPS = 1 - 49% odnosno 0,75 (95% CI: 0,56; 1,01) u bolesnika koji su imali TPS < 1%. HR za OS iznosio je 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) u bolesnika koji su imali TPS  $\geq 50\%$ , 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07) u bolesnika koji su imali TPS = 1 - 49% odnosno 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32) u bolesnika koji su imali TPS < 1%.

#### KEYNOTE-091: Placebom kontrolirano ispitivanje adjuvantnog liječenja bolesnika podvrgnutih resekciji NSCLC-a

Djelotvornost pembrolizumaba ispitivana je u ispitivanju KEYNOTE-091, multicentričnom, randomiziranom, trostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika s NSCLC-om i visokim rizikom od recidiva (stadij IB [T2a  $\geq 4$  cm], II ili IIIA prema 7. izdanju AJCC klasifikacije) nakon potpune resekcije, neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1, koji prethodno nisu primali neoadjuvantnu radioterapiju i/ili neoadjuvantnu kemoterapiju te koji prethodno nisu primali adjuvantnu radioterapiju za trenutnu zloćudnu bolest niti se u njih takva terapija planirala. Testiranje na tumorske aberacije/onkogene pokretače nije bilo uvjet za uključivanje u ispitivanje.

Sljedeći selekcijski kriteriji opisuju bolesnike s visokim rizikom od recidiva koji su obuhvaćeni ovom terapijskom indikacijom i odražavaju populaciju bolesnika s bolešću stadija IB [ $T2a \geq 4$  cm], II ili IIIA prema 7. izdanju klasifikacije: veličina tumora  $\geq 4$  cm, ili tumor bilo koje veličine praćen statusom N1 ili N2, ili tumor koji zahvaća strukture prsišta (izravno zahvaća porebricu, stijenku prsišta, ošit, ošitni živac, pleuru sredoprsja, parijetalni perikard, sredoprsje, srce, velike krvne žile, dušnik, povratni laringealni živac, jednjak, tijelo kralješka, karinu), ili tumor koji zahvaća glavni bronh  $< 2$  cm distalno od karine, ali ne zahvaća karinu, ili tumor praćen atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom cijelog plućnog krila, ili tumor sa zasebnim čvorom/čvorovima u istom režnju ili različitom ipsilateralnom režnju u odnosu na primarni. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s N2 statusom s tumorom koji je također zahvaćao sredoprsje, srce, velike krvne žile, dušnik, povratni laringealni živac, jednjak, tijelo kralješka, karinu, ili sa zasebnim tumorskim čvorom/čvorovima u različitom ipsilateralnom režnju.

Bolesnici su mogli, ali nisu morali prethodno primati adjuvantnu kemoterapiju u skladu s preporukom liječnika. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemski terapija unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su primili više od 4 ciklusa adjuvantne kemoterapije. Randomizacija je bila stratificirana na temelju stadija bolesti (IB naspram II naspram IIIA), primjene adjuvantne kemoterapije (bez adjuvantne kemoterapije naspram primjene adjuvantne kemoterapije), statusa ekspresije PD-L1 (TPS  $< 1\%$  [negativna ekspresija] naspram TPS 1-49% naspram TPS  $\geq 50\%$ ) i geografske regije (Zapadna Europa naspram Istočne Europe naspram Azije naspram ostatka svijeta). Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za intravensku primjenu pembrolizumaba u dozi od 200 mg (n=590) ili placebo (n=587) svaka 3 tjedna.

Liječenje se nastavilo do recidiva bolesti definiranog verzijom 1.1 kriterija RECIST koji je utvrdio ispitivač, pojave neprihvatljive toksičnosti ili tijekom približno 1 godine (18 doza). Slikovne pretrage provodile su se svakih 12 tjedana nakon prve doze pembrolizumaba tijekom prve godine, zatim svakih 6 mjeseci tijekom 2. i 3. godine, a nakon toga jednom godišnje do kraja 5. godine. Nakon 5. godine slikovne se pretrage provode u skladu s lokalnim standardnim liječenjem.

Od 1177 randomiziranih bolesnika, njih 1010 (86%) je nakon potpune resekcije primalo adjuvantnu kemoterapiju utemeljenu na platini. Početne značajke tih 1010 bolesnika u ispitivanju KEYNOTE-091 bile su sljedeće: medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 35-84), 49% bolesnika imalo je 65 ili više godina; 68% bolesnika bili su muškarci, 77% bijelci, 18% azijati; 86% bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači. Šezdeset i jedan posto (61%) bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 39% funkcionalni ECOG status 1. Dvanaest posto (12%) bolesnika imalo je bolest stadija IB ( $T2a \geq 4$  cm), 57% bolest stadija II, a 31% bolest stadija IIIA. Trideset i devet posto (39%) bolesnika imalo je tumorsku ekspresiju PD-L1 uz TPS  $< 1\%$  [negativna ekspresija], 33% imalo je TPS 1-49%, a 28% TPS  $\geq 50\%$ . Sedam posto (7%) bolesnika imalo je poznate mutacije gena EGFR, 38% nije imalo mutacije gena EGFR, dok je u njih 56% status mutacije gena EGFR bio nepoznat. Pedeset i dva posto (52%) bolesnika bilo je iz Zapadne Europe, njih 20% iz Istočne Europe, 17% iz Azije, a 11% iz ostatka svijeta.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su preživljjenje bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) prema ocjeni ispitivača u cijelokupnoj populaciji i u populaciji bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$ , pri čemu se DFS definirao kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalni/regionalni recidiv, udaljene metastaze), druge zločudne bolesti ili smrti, što god nastupi prije. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su DFS prema ocjeni ispitivača u populaciji bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz TPS  $\geq 1\%$  te OS u cijelokupnoj populaciji i u populacijama bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$  i TPS  $\geq 1\%$ .

U unaprijed specificiranoj interim analizi nakon medijana praćenja od 32,4 mjeseca (raspon: 0,6-68 mjeseci) ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje DFS-a u cijelokupnoj populaciji (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) za bolesnike randomizirane u skupinu liječenu pembrolizumabom u odnosu na one randomizirane u skupinu koja je primala placebo. Tablica 13 i Slika 10 sažeto prikazuju rezultate za djelotvornost u bolesnika liječenih adjuvantnom kemoterapijom u trenutku završne analize DFS-a provedene nakon medijana praćenja od 46,7 mjeseci (raspon:

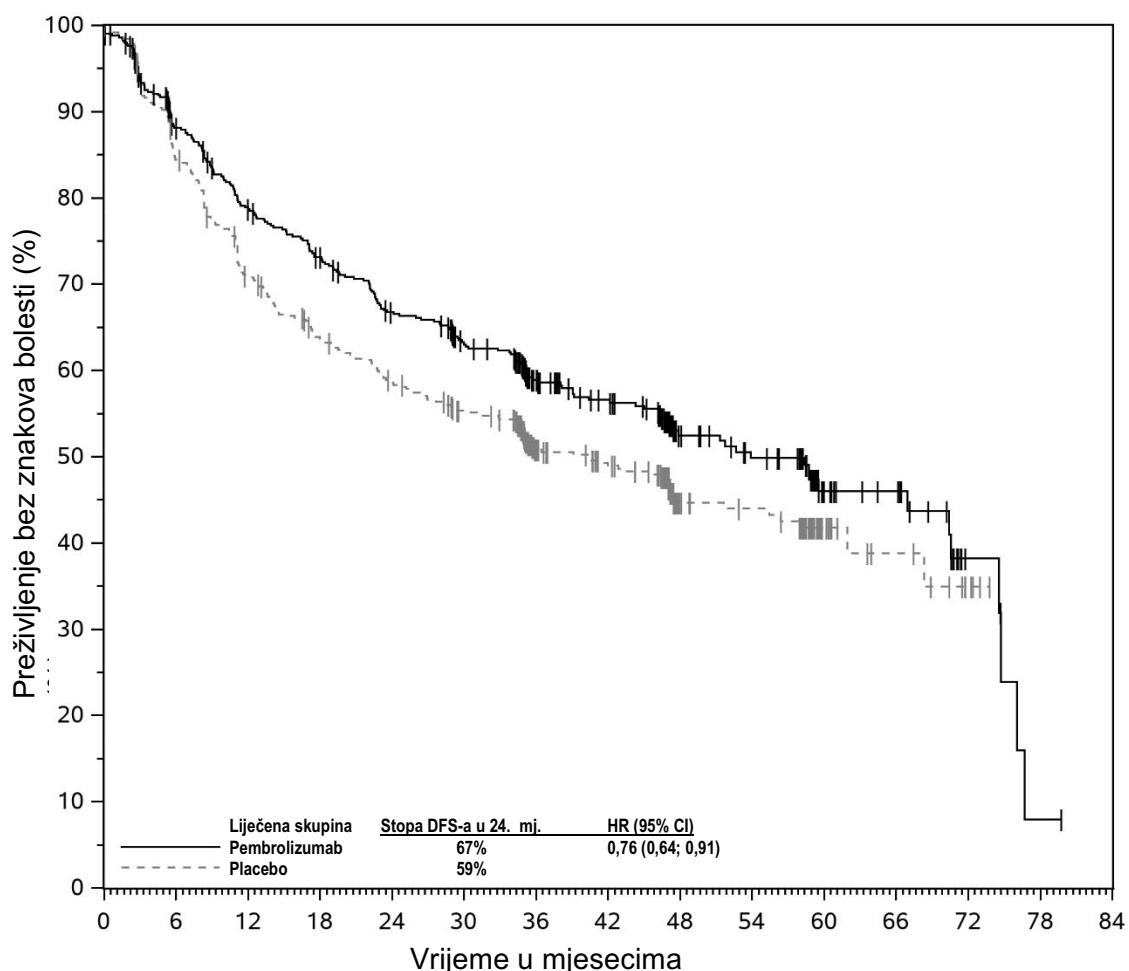
0,6-84,2). U vrijeme provedbe te analize rezultati za OS nisu bili zreli jer je u cijelokupnoj populaciji dotad zabilježeno samo 58% unaprijed specificiranih događaja OS-a. Eksploracijska analiza OS-a ukazala je na trend u korist pembrolizumaba u odnosu na placebo, uz HR od 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) u bolesnika koji su primali adjuvantnu kemoterapiju.

**Tablica 13: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-091 za bolesnike koji su primali adjuvantnu kemoterapiju**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=506	Placebo n=504
<b>DFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	225 (44%)	262 (52%)
Omjer hazarda * (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Medijan u mjesecima (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

\* Na temelju multivarijatnog Coxovog regresijskog modela

**Slika 10: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez znakova bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-091 (za bolesnike koji su primali adjuvantnu kemoterapiju)**



#### Broj bolesnika pod rizikom

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

**KEYNOTE-024: Kontrolirano ispitivanje u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om**

Sigurnost i djelotvornost pembrolizumaba ispitivane su u ispitivanju KEYNOTE-024, multicentričnom, otvorenom, kontroliranom ispitivanju liječenja prethodno neliječenog metastatskog NSCLC-a. Bolesnici su imali ekspresiju PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$ , određenim uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna (n=154) ili kemoterapije koja je sadržavala platinu prema izboru ispitivača (n=151; uključujući pemtreksed+karboplatin, pemtreksed+cisplatin, gemcitabin+cisplatin, gemcitabin+karboplatin ili paklitaksel+karboplatin). Bolesnici s neskvamoznim NSCLC-om mogli su primati terapiju održavanja pemtreksedom.). Bolesnici su bili liječeni pembrolizumabom do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Liječenje se moglo nastaviti i nakon progresije bolesti ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Bolesnike bez progresije bolesti moglo se liječiti do najviše 24 mjeseca. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s tumorskim aberacijama gena EGFR ili ALK, bolesnici s autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su primili više od 30 Gy radioterapije prsišta unutar prethodnih 26 tjedana. Ocjena statusa tumora provodila se svakih 9 tjedana. Bolesnici liječeni kemoterapijom u kojih je došlo do potvrđene progresije bolesti od strane neovisnog procjenitelja mogli su prijeći u drugu skupinu i primati pembrolizumab.

Početne značajke među 305 bolesnika iz ispitivanja KEYNOTE-024 bile su sljedeće: medijan dobi 65 godina (54% u dobi od 65 ili više godina), 61% muškaraca, 82% bijelaca i 15% azijata te 35% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 65% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1. Značajke bolesti uključivale su skvamozne (18%) i neskvamozne (82%) stanice, stadij M1 (99%) i metastaze u mozgu (9%).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i ORR (prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST). Tablica 14 sažeto prikazuje ključne mjere za djelotvornost za cijelu populaciju koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent to treat*, ITT). Rezultati za PFS i ORR prijavljeni su iz interim analize provedene nakon medijana praćenja od 11 mjeseci. Rezultati za OS prijavljeni su iz završne analize provedene nakon medijana praćenja od 25 mjeseci.

**Tablica 14: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-024**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=154	Kemoterapija n=151
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	73 (47%)	116 (77%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-vrijednost†	< 0,001	
Medijan u mjesecima (95% CI)	10,3 (6,7; ND)	6,0 (4,2; 6,2)
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	73 (47%)	96 (64%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-vrijednost†	0,002	
Medijan u mjesecima (95% CI)	30,0 (18,3; ND)	14,2 (9,8; 19,0)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Potpuni odgovor	4%	1%
Djelomičan odgovor	41%	27%
<b>Trajanje odgovora‡</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	Nije dosegnut (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% s trajanjem ≥ 6 mjeseci	88%§	59%¶

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s kemoterapijom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Na temelju stratificiranog log-rang testa

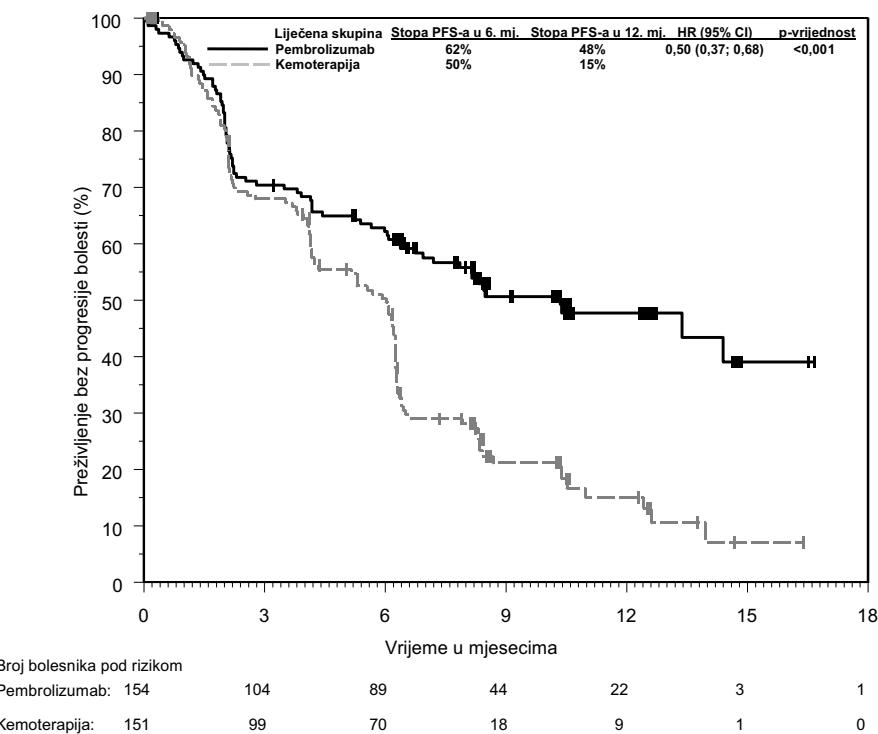
‡ Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom

§ Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 43 bolesnika s odgovorom od 6 ili više mjeseci

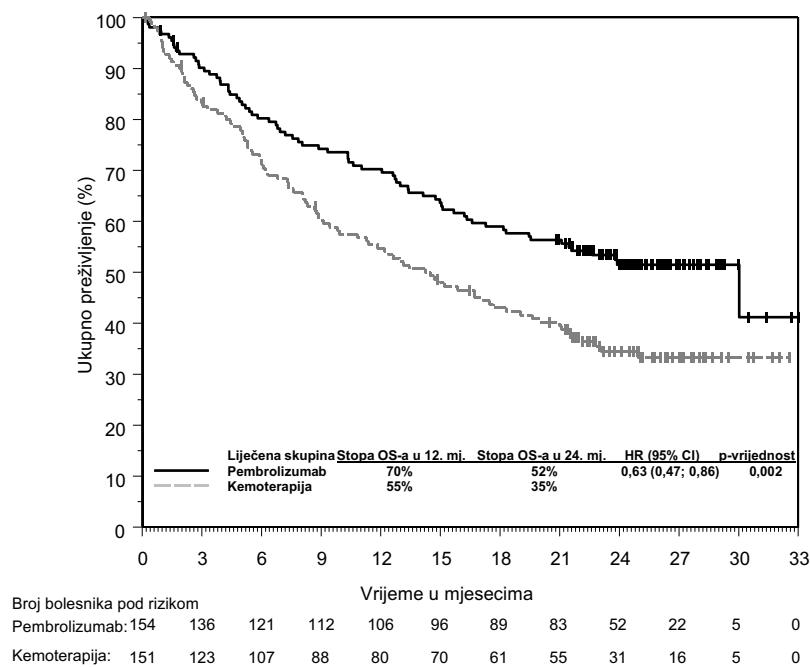
¶ Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 16 bolesnika s odgovorom od 6 ili više mjeseci

ND = nije dostupno

**Slika 11: Kaplan-Meierova krivulja za preživljenje bez progresije bolesti prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-024 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**Slika 12: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-024 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



U analizama podskupina primijećen je smanjen povoljan učinak pembrolizumaba na preživljenje u usporedbi s kemoterapijom u malog broja bolesnika koji nikada nisu pušili; međutim zbog malog broja bolesnika, iz ovih podataka nije bilo moguće donijeti konačne zaključke.

#### KEYNOTE-042: Kontrolirano ispitivanje u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om

Sigurnost i djelotvornost pembrolizumaba ispitivane su i u ispitivanju KEYNOTE-042, multicentričnom, kontroliranom ispitivanju liječenja prethodno neliječenog lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC-a. Dizajn ispitivanja bio je sličan onome ispitivanja KEYNOTE-024, osim što su bolesnici imali ekspresiju PD-L1 uz TPS  $\geq 1\%$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna (n=637) ili kemoterapije koja je sadržavala platinu prema izboru ispitivača (n=637; uključujući pemetreksed + karboplatin ili paklitaksel + karboplatin. Bolesnici s neskvamoznim NSCLC-om mogli su primati terapiju održavanja pemetreksedom.). Ocjena statusa tumora provodila se svakih 9 tjedana tijekom prvih 45 tjedana, a zatim svakih 12 tjedana.

Od 1274 bolesnika uključena u ispitivanje KEYNOTE-042, njih 599 (47%) imalo je tumore koji su eksprimirali PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Početne značajke tih 599 bolesnika bile su sljedeće: medijan dobi 63 godine (45% u dobi od 65 ili više godina), 69% muškaraca, 63% bijelaca i 32% azijata, 17% hispanskog ili latinoameričkog porijekla te 31% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 69% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1. Značajke bolesti uključivale su skvamozne (37%) i neskvamozne (63%) stanice, stadij IIIA (0,8%), stadij IIIB (9%), stadij IV (90%) i liječene metastaze u mozgu (6%).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS i ORR (prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST). Ispitivanje je pokazalo statistički značajno produljenje OS-a u bolesnika čiji su tumori eksprimirali PD-L1 uz TPS  $\geq 1\%$  randomiziranih za liječenje monoterapijom pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali kemoterapiju (HR: 0,82; 95% CI: 0,71; 0,93 u završnoj analizi) te u bolesnika čiji su tumori eksprimirali PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$  randomiziranih za liječenje monoterapijom pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali kemoterapiju. Tablica 15 sažeto prikazuje ključne mjere za djelotvornost za populaciju s TPS-om  $\geq 50\%$  u trenutku završne analize, koja je provedena nakon medijana praćenja od 15,4 mjeseca. Slika 13 prikazuje Kaplan-Meierovu krivulju za OS u populaciji s TPS-om  $\geq 50\%$ , utemeljenu na rezultatima završne analize.

**Tablica 15: Rezultati za djelotvornost (PD-L1 uz TPS  $\geq$  50%) u ispitivanju KEYNOTE-042**

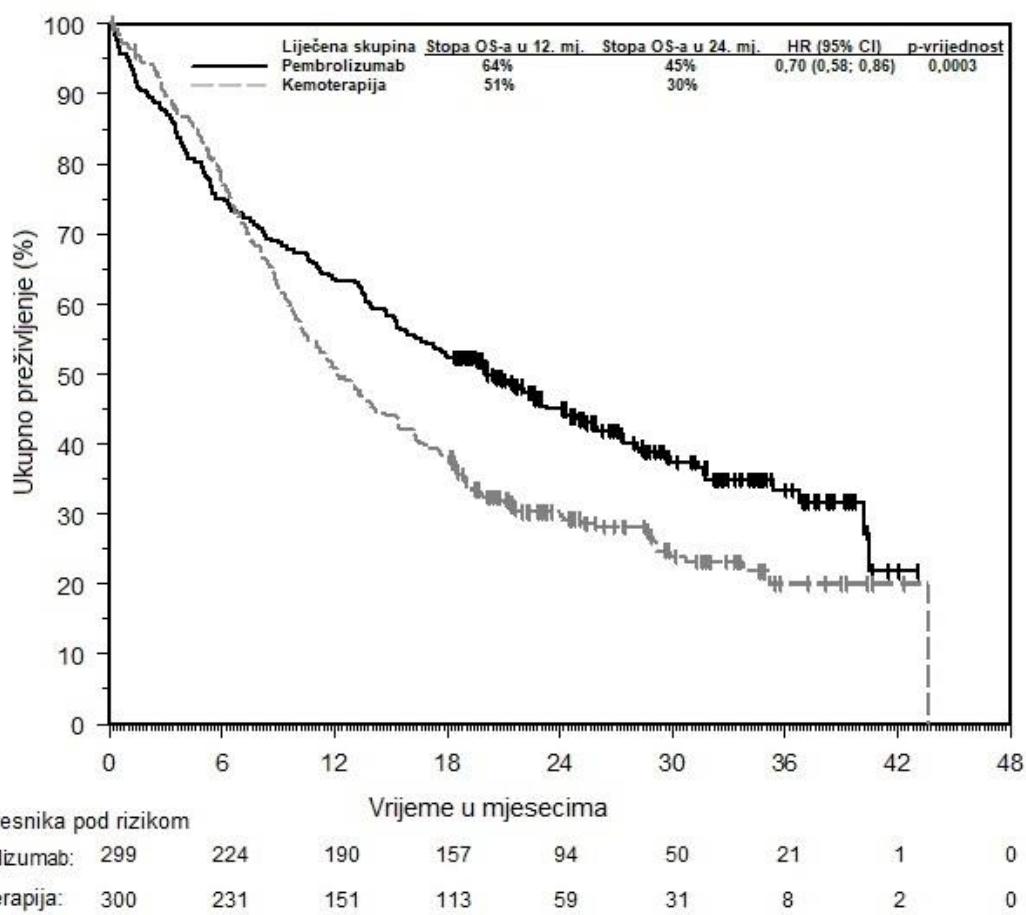
Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=299	Kemoterapija n=300
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	180 (60%)	220 (73%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-vrijednost†	0,0003	
Medijan u mjesecima (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	238 (80%)	250 (83%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Medijan u mjesecima (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR % (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Potpuni odgovor	1%	0,3%
Djelomičan odgovor	38%	32%
<b>Trajanje odgovora‡</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% s trajanjem $\geq$ 18 mjeseci	57%	34%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s kemoterapijom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Na temelju stratificiranog log-rang testa

‡ Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom

**Slika 13: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-042 (bolesnici s ekspresijom PD-L1 uz TPS  $\geq$  50%, populacija koju se namjeravalo liječiti)**



Rezultati post-hoc eksploracijske analize podskupina ukazali su na trend smanjenog povoljnog učinka na preživljenje uz pembrolizumab u odnosu na kemoterapiju, i tijekom prva 4 mjeseca i tijekom cijelog trajanja ispitivanja, u bolesnika koji nikada nisu pušili. Međutim, zbog eksploracijske prirode te analize podskupina ne mogu se donijeti konačni zaključci.

**KEYNOTE-189: Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije u prethodno neliječenih bolesnika s neskvamoznim NSCLC-om**

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s pemtreksedom i kemoterapijom temeljenom na platini ispitivana je u multicentričnom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju KEYNOTE-189. Glavni kriteriji za uključivanje u ispitivanje bili su metastatski neskvamozni NSCLC, izostanak prethodnog sistemskog liječenja za metastatski NSCLC te nepostojanje tumorskih aberacija gena EGFR ili ALK. U ispitivanje se nisu uključivali bolesnici s autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtjevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su primili više od 30 Gy radioterapije prsišta unutar prethodnih 26 tjedana. Bolesnici su bili randomizirani (2:1) za primanje jednog od sljedećih protokola:

- pembrolizumab 200 mg u kombinaciji s pemtreksedom 500 mg/m<sup>2</sup> i kemoterapijom po izboru ispitivača, koja je mogla biti ili cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> ili carboplatin AUC 5 mg/ml/min, primjenjenima intravenski svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa, nakon čega su se primjenjivali pembrolizumab 200 mg i pemtreksed 500 mg/m<sup>2</sup> intravenski svaka 3 tjedna (n=410)
- placebo u kombinaciji s pemtreksedom 500 mg/m<sup>2</sup> i kemoterapijom po izboru ispitivača, koja je mogla biti ili cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> ili carboplatin AUC 5 mg/ml/min, primjenjenima intravenski svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa, nakon čega su se primjenjivali placebo i pemtreksed 500 mg/m<sup>2</sup> intravenski svaka 3 tjedna (n=206)

Liječenje pembrolizumabom nastavilo se do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdio ispitivač, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Primjena pembrolizumaba bila je dopuštena i nakon progresije bolesti definirane kriterijima RECIST prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenzstva ili nakon prekida liječenja pemetreksedom ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. U bolesnika koji su završili 24 mjeseca terapije ili ostvarili potpuni odgovor, liječenje pembrolizumabom moglo se ponovno uvesti u slučaju progresije bolesti te se moglo primjenjivati tijekom dodatnih godinu dana. Ocjena statusa tumora provedena je u 6. tjednu i 12. tjednu, a zatim se provodila svakih 9 tjedana. Bolesnicima koji su primali placebo plus kemoterapiju i doživjeli neovisno potvrđenu progresiju bolesti ponuđeno je liječenje pembrolizumabom u monoterapiji.

Početne značajke među 616 bolesnika u ispitivanju KEYNOTE-189 bile su sljedeće: medijan dobi 64 godine (49% bilo je u dobi od 65 ili više godina); 59% muškaraca; 94% bijelaca i 3% azijsata; 43% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 56% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1; 31% PD-L1 negativnih bolesnika ( $TPS < 1\%$ ) i 18% bolesnika s liječenim ili neliječenim moždanim metastazama na početku ispitivanja.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS (prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenzstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i trajanje odgovora prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenzstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Tablica 16 sažeto prikazuje ključne mjere za djelotvornost, dok su na Slikama 14 i 15 prikazane Kaplan-Meierove krivulje za OS i PFS na temelju završne analize nakon medijana praćenja od 18,8 mjeseci.

**Tablica 16: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-189**

Mjera ishoda	Pembrolizumab + pemotreksed + kemoterapija temeljena na platini n=410	Placebo + pemotreksed + kemoterapija temeljena na platini n=206
<b>OS*</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	258 (63%)	163 (79%)
Omjer hazarda <sup>†</sup> (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-vrijednost <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Medijan u mjesecima (95% CI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	337 (82%)	197 (96%)
Omjer hazarda <sup>†</sup> (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-vrijednost <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Medijan u mjesecima (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	48% (43, 53)	20% (15, 26)
Potpuni odgovor	1,2%	0,5%
Djelomičan odgovor	47%	19%
p-vrijednost <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% bolesnika s trajanjem $\geq$ 12 mjeseci <sup>#</sup>	53%	27%

\* Ukupno je 113 bolesnika (57%) koji su prekinuli liječenje u skupini koja je primala placebo plus kemoterapiju prešlo na liječenje pembrolizumabom u monoterapiji ili je kao daljnju terapiju primalo inhibitor kontrolnih točaka imunosnog sustava.

† Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

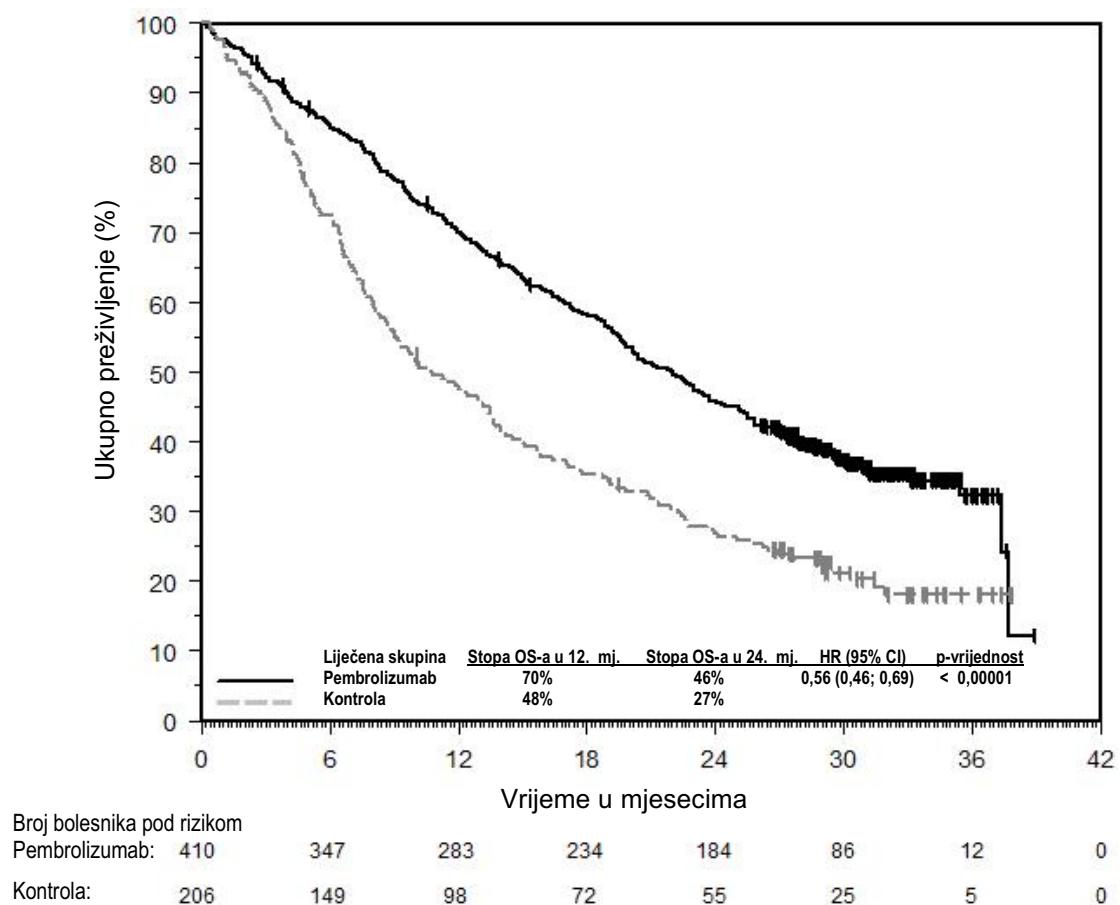
‡ Na temelju stratificiranog log-rang testa

§ Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom

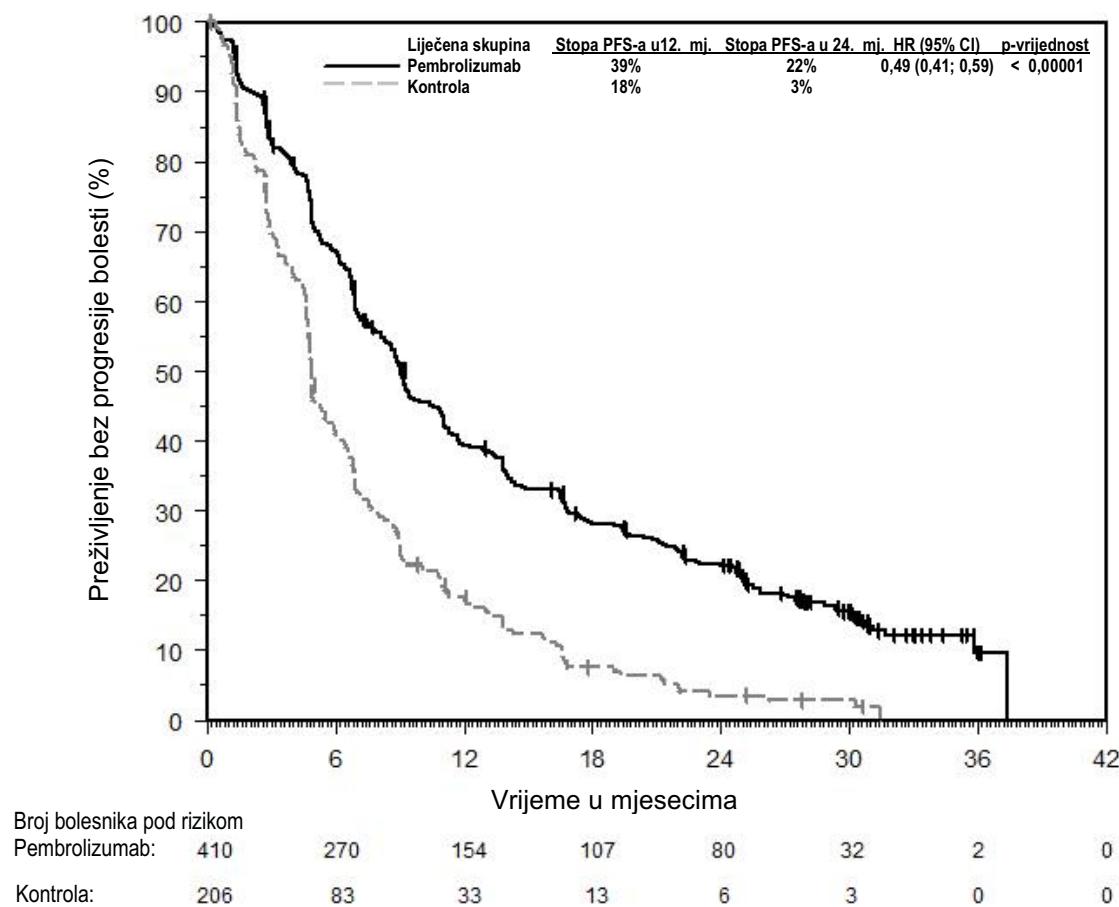
¶ Na temelju Miettinenove i Nurminenove metode stratificirane prema PD-L1 statusu, kemoterapiji temeljenoj na platini i pušačkom statusu

# Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

**Slika 14: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-189 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**Slika 15: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-189 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



U ispitivanju KEYNOTE-189 provedena je analiza u bolesnika koji su imali PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab u kombiniranoj terapiji: n=127 (31%) naspram kemoterapije: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab u kombiniranoj terapiji: n=128 (31%) naspram kemoterapije: n=58 (28%)] ili ≥ 50% [pembrolizumab u kombiniranoj terapiji: n=132 (32%) naspram kemoterapije: n=70 (34%)] (vidjeti Tablicu 17).

**Tablica 17: Rezultati za djelotvornost prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju KEYNOTE-189\***

Mjera ishoda	Pembrolizumab u kombiniranoj terapiji	Kemoterapija	Pembrolizumab u kombiniranoj terapiji	Kemoterapija	Pembrolizumab u kombiniranoj terapiji	Kemoterapija
	<b>TPS &lt; 1%</b>		<b>TPS 1 - 49%</b>		<b>TPS ≥ 50%</b>	
Omjer hazarda za OS <sup>†</sup> (95% CI)		0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)
Omjer hazarda za PFS <sup>†</sup> (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%

\* Na temelju završne analize

† Omjer hazarda (pembrolizumab u kombiniranoj terapiji u usporedbi s kemoterapijom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

U trenutku završne analize u ispitivanju KEYNOTE-189 bilo je uključeno ukupno 57 bolesnika s NSCLC-om u dobi od ≥ 75 godina (35 u skupinu koja je primala pembrolizumab u kombiniranoj terapiji i 22 u kontrolnu skupinu). U ovoj ispitivanoj podskupini bolesnika prijavljen je omjer hazarda=1,54 [95% CI: 0,76; 3,14] za OS i omjer hazarda=1,12 [95% CI: 0,56; 2,22] za PFS za pembrolizumab u kombiniranoj terapiji naspram kemoterapije. Podaci o djelotvornosti

pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom temeljenom na platini u toj populaciji bolesnika su ograničeni.

*KEYNOTE-407: Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije u prethodno neliječenih bolesnika sa skvamoznim NSCLC-om*

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom ili nab-paklitakselom ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-407. Glavni kriteriji za uključivanje u ovo ispitivanje bili su metastatski skvamozni NSCLC, neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1, i izostanak prethodnog sistemskog liječenja za metastatsku bolest. U ispitivanje se nisu uključivali bolesnici s autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su primili više od 30 Gy radioterapije prsišta unutar prethodnih 26 tjedana. Randomizacija je bila stratificirana prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 ( $TPS < 1\%$  [negativna ekspresija] naspram  $TPS \geq 1\%$ ), ispitivačevu odabiru paklitaksela ili nab-paklitaksela i geografskoj regiji (istočna Azija naspram ostalo). Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje jednog od sljedećih protokola putem intravenske infuzije:

- pembrolizumab 200 mg u kombinaciji s karboplatinom AUC 6 mg/ml/min primijenjenim 1. dana svakog 21-dnevнog ciklusa tijekom 4 ciklusa i paklitakselom 200 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1. dana svakog 21-dnevнog ciklusa tijekom 4 ciklusa ili nab-paklitakselom 100 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevнog ciklusa tijekom 4 ciklusa, nakon čega se primjenjivao pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna. Pembrolizumab se primjenjivao prije kemoterapije 1. dana.
- placebo u kombinaciji s karboplatinom AUC 6 mg/ml/min primijenjenim 1. dana svakog 21-dnevнog ciklusa tijekom 4 ciklusa i paklitakselom 200 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1. dana svakog 21-dnevнog ciklusa tijekom 4 ciklusa ili nab-paklitakselom 100 mg/m<sup>2</sup> primijenjenim 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevнog ciklusa tijekom 4 ciklusa, nakon čega se primjenjivao placebo svaka 3 tjedna.

Primjena pembrolizumaba ili placebo nastavila se do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdilo zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Primjena pembrolizumaba bila je dopuštena i nakon progresije bolesti definirane kriterijima RECIST ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist.

Bolesnicima koji su primali placebo i doživjeli progresiju bolesti ponuđeno je liječenje pembrolizumabom u monoterapiji.

Ocjena statusa tumora provodila se svakih 6 tjedana do 18. tjedna, svakih 9 tjedana do 45. tjedna, a zatim svakih 12 tjedana.

Ukupno je randomizirano 559 bolesnika. Značajke ispitivane populacije bile su sljedeće: medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 29 - 88), a 55% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina; 81% muškaraca; 77% bijelaca; 29% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 71% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1 te 8% bolesnika s liječenim moždanim metastazama na početku ispitivanja. Trideset i pet posto (35%) bolesnika imalo je tumorsku ekspresiju PD-L1 uz  $TPS < 1\%$  (negativna ekspresija), 19% bilo je iz istočne Azije, a 60% primalo je paklitaxel.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS (prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Tablica 18 sažeto prikazuje ključne mjere za djelotvornost, dok su na Slikama 16 i 17 prikazane Kaplan-Meierove krivulje za OS i PFS na temelju završne analize nakon medijana praćenja od 14,3 mjeseca.

**Tablica 18: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-407**

Mjera ishoda	Pembrolizumab Karboplatin Paklitaksel/nab-paklitaksel n=278	Placebo Karboplatin Paklitaksel/nab-paklitaksel n=281
<b>OS*</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	168 (60%)	197 (70%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-vrijednost‡	0,0006	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	217 (78%)	252 (90%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-vrijednost‡	< 0,0001	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Potpuni odgovor	2,2%	3,2%
Djelomičan odgovor	60%	35%
p-vrijednost§	< 0,0001	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% bolesnika s trajanjem ≥ 12 mjeseci¶	38%	25%

\* Ukupno je 138 bolesnika (51%) koji su prekinuli liječenje u skupini koja je primala placebo plus kemoterapiju prešlo na liječenje pembrolizumabom u monoterapiji ili je kao daljnju terapiju primalo inhibitor kontrolnih točaka imunosnog sustava.

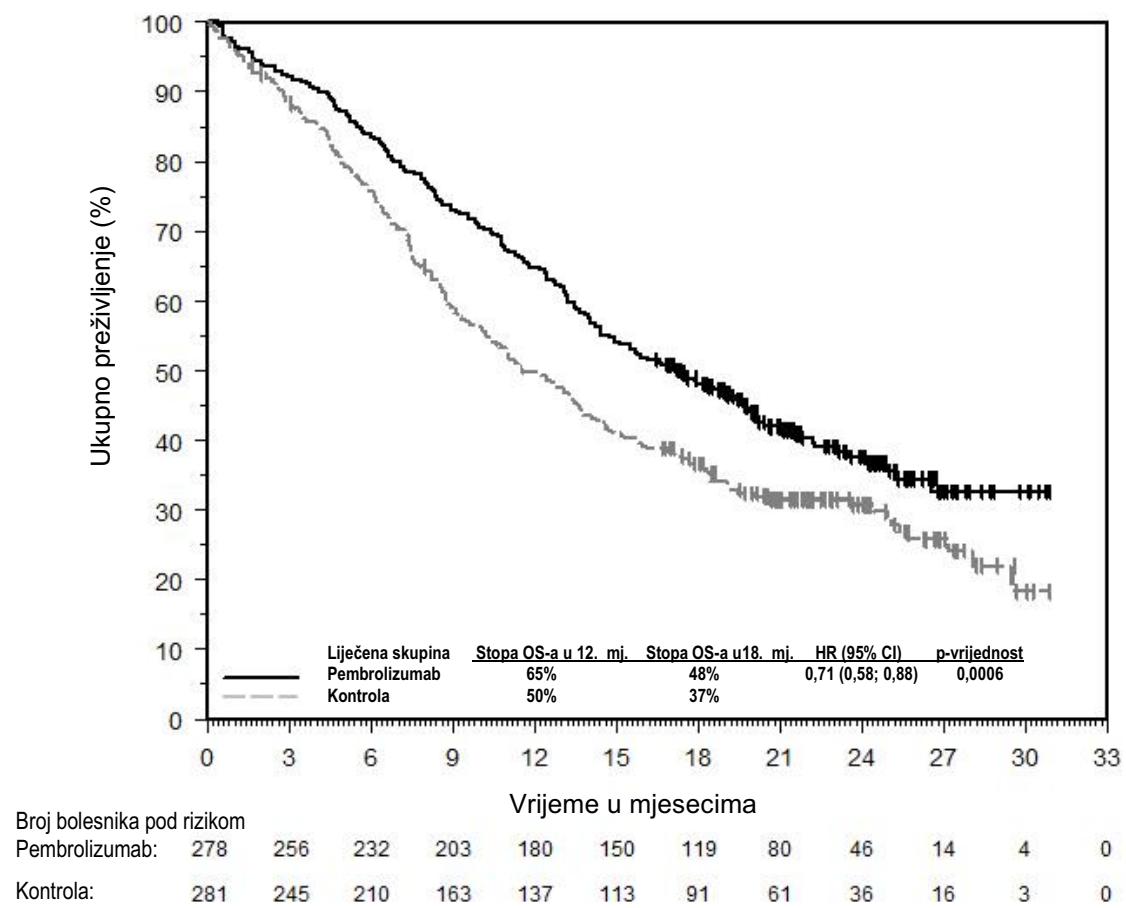
† Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Na temelju stratificiranog log-rang testa

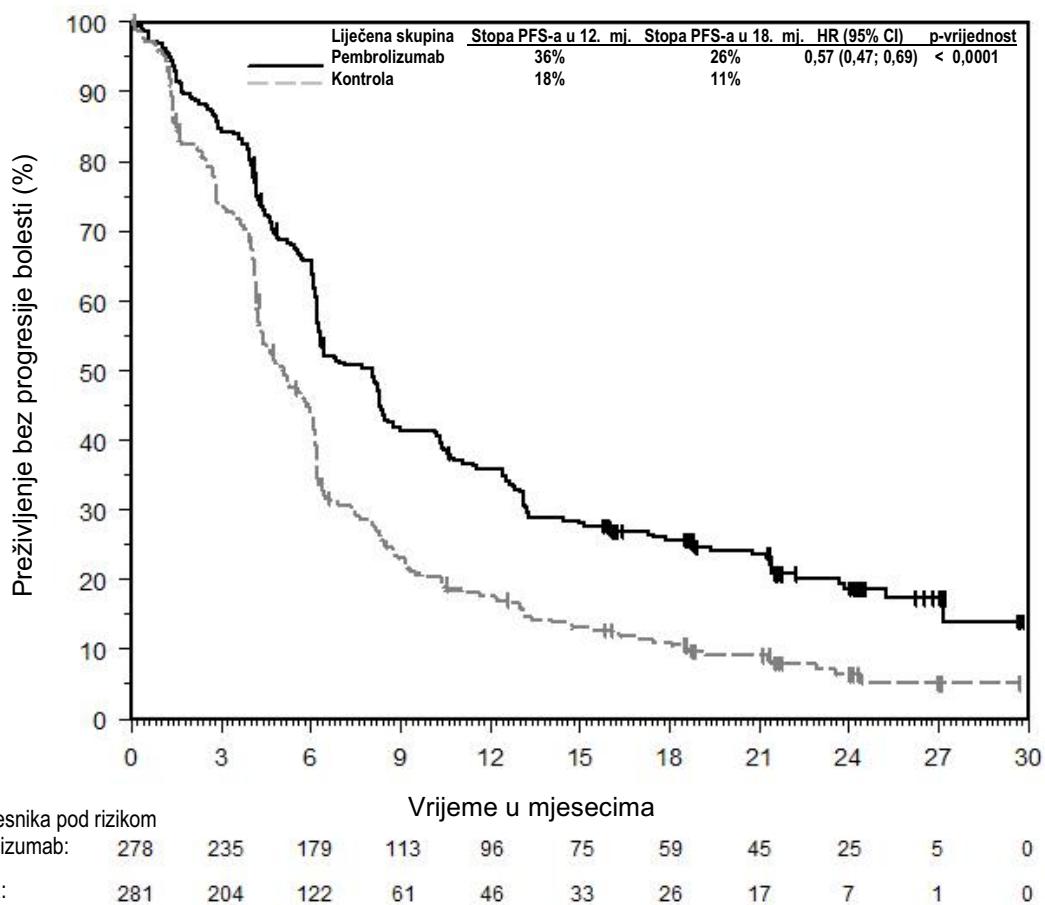
§ Na temelju Miettinenove i Nurminenove metode

¶ Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

**Slika 16: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje u ispitivanju KEYNOTE-407**



**Slika 17: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti u ispitivanju KEYNOTE-407**



U ispitivanju KEYNOTE-407 provedena je analiza u bolesnika koji su imali PD-L1 TPS < 1% (skupina koja je primala pembrolizumab plus kemoterapiju: n=95 [34%] naspram skupine koja je primala placebo plus kemoterapiju: n=99 [35%]), TPS 1% - 49% (skupina koja je primala pembrolizumab plus kemoterapiju: n=103 [37%] naspram skupine koja je primala placebo plus kemoterapiju: n=104 [37%]) ili TPS ≥ 50% (skupina koja je primala pembrolizumab plus kemoterapiju: n=73 [26%] naspram skupine koja je primala placebo plus kemoterapiju: n=73 [26%]) (vidjeti Tablicu 19).

**Tablica 19: Rezultati za djelotvornost prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju KEYNOTE-407\***

Mjera ishoda	Pembrolizumab u kombiniranoj terapiji	Kemoterapija	Pembrolizumab u kombiniranoj terapiji	Kemoterapija	Pembrolizumab u kombiniranoj terapiji	Kemoterapija
	TPS < 1%		TPS 1 - 49%		TPS ≥ 50%	
Omjer hazarda za OS <sup>†</sup> (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
Omjer hazarda za PFS <sup>†</sup> (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%

\* Na temelju završne analize

† Omjer hazarda (pembrolizumab u kombiniranoj terapiji u usporedbi s kemoterapijom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

U trenutku završne analize u ispitivanju KEYNOTE-047 bilo je uključeno ukupno 65 bolesnika s NSCLC-om u dobi od ≥ 75 godina (34 u skupinu koja je primala pembrolizumab u kombiniranoj terapiji i 31 u kontrolnu skupinu). U ovoj ispitivanoj podskupini bolesnika prijavljen je omjer

hazarda=0,81 (95% CI: 0,43; 1,55) za OS, omjer hazarda=0,61 (95% CI: 0,34; 1,09) za PFS te ORR od 62% i 45% za pembrolizumab u kombiniranoj terapiji naspram kemoterapije. Podaci o djelotvornosti pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom temeljenom na platini u toj populaciji bolesnika su ograničeni.

**KEYNOTE-010: Kontrolirano ispitivanje u bolesnika s NSCLC-om prethodno liječenih kemoterapijom**

Sigurnost i djelotvornost pembrolizumaba ispitivane su u ispitivanju KEYNOTE-010, multicentričnom, otvorenom, kontroliranom ispitivanju liječenja uznapredovalog NSCLC-a u bolesnika prethodno liječenih kemoterapijom koja je uključivala platinu. Bolesnici su imali ekspresiju PD-L1 uz TPS  $\geq 1\%$ , određen uz pomoć seta *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>*. Bolesnici koji su imali aktivirajuću mutaciju gena EGFR ili translokaciju gena ALK također su doživjeli progresiju bolesti tijekom liječenja odobrenom terapijom za te mutacije prije primanja pembrolizumaba. Bolesnici su bili randomizirani (1:1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 2 mg/kg TT (n=344) ili 10 mg/kg TT (n=346) svaka 3 tjedna ili docetaksela u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> svaka 3 tjedna (n=343) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s autoimunom bolešću, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su primili više od 30 Gy radioterapije prvišta unutar prethodnih 26 tjedana. Ocjena statusa tumora provodila se svakih 9 tjedana.

Početne značajke ove populacije uključivale su: medijan dobi od 63 godine (42% u dobi od 65 ili više godina); 61% muškaraca; 72% bijelaca i 21% azijata te 34% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 66% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1. Značajke bolesti uključivale su skvamozne (21%) i neskvamozne (70%) stanice; stadij IIIA (2%); stadij IIIB (7%); stadij IV (91%); stabilne metastaze u mozgu (15%) te incidenciju mutacija gena EGFR (8%) ili ALK (1%). Prethodna terapija uključivala je dvojnu terapiju koja je sadržavala platinu (100%); bolesnici su primili jednu (69%) odnosno dvije ili više (29%) terapijskih linija.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS prema ocjeni zaslijepljeno neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i trajanje odgovora. Tablica 20 sažeto prikazuje ključne mjere za djelotvornost za cijelu populaciju (TPS  $\geq 1\%$ ) i za bolesnike koji su imali TPS  $\geq 50\%$ , dok Slika 18 prikazuje Kaplan-Meierovu krivulju za OS (TPS  $\geq 1\%$ ) utemeljenu na rezultatima završne analize uz medijan praćenja od 42,6 mjeseci.

**Tablica 20: Odgovor na pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT ili 10 mg/kg TT svaka 3 tjedna u prethodno liječenih bolesnika s NSCLC-om u ispitivanju KEYNOTE-010**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna	Pembrolizumab 10 mg/kg TT svaka 3 tjedna	Docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> svaka 3 tjedna
<b>TPS ≥ 1%</b>			
Broj bolesnika	344	346	343
<b>OS</b>			
Broj (%) bolesnika s događajem	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-vrijednost†	0,00128	< 0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
<b>PFS‡</b>			
Broj (%) bolesnika s događajem	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-vrijednost†	0,065	< 0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
<b>Stopa objektivnog odgovora‡</b>			
ORR % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Potpuni odgovor	2%	3%	0%
Djelomičan odgovor	18%	18%	9%
<b>Trajanje odgovora‡§</b>			
Medijan u mjesecima (raspon)	nije dosegnut (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% u tijeku¶	42%	43%	6%
<hr/>			
<b>TPS ≥ 50%</b>			
Broj bolesnika	139	151	152
<b>OS</b>			
Broj (%) bolesnika s događajem	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-vrijednost†	< 0,001	< 0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
<b>PFS‡</b>			
Broj (%) bolesnika s događajem	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-vrijednost†	< 0,001	< 0,001	---
Medijan u mjesecima (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
<b>Stopa objektivnog odgovora‡</b>			
ORR % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Potpuni odgovor	4%	4%	0%
Djelomičan odgovor	27%	28%	9%
<b>Trajanje odgovora‡§</b>			
Medijan u mjesecima (raspon)	nije dosegnut (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% u tijeku¶	55%	47%	8%

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s docetakselom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

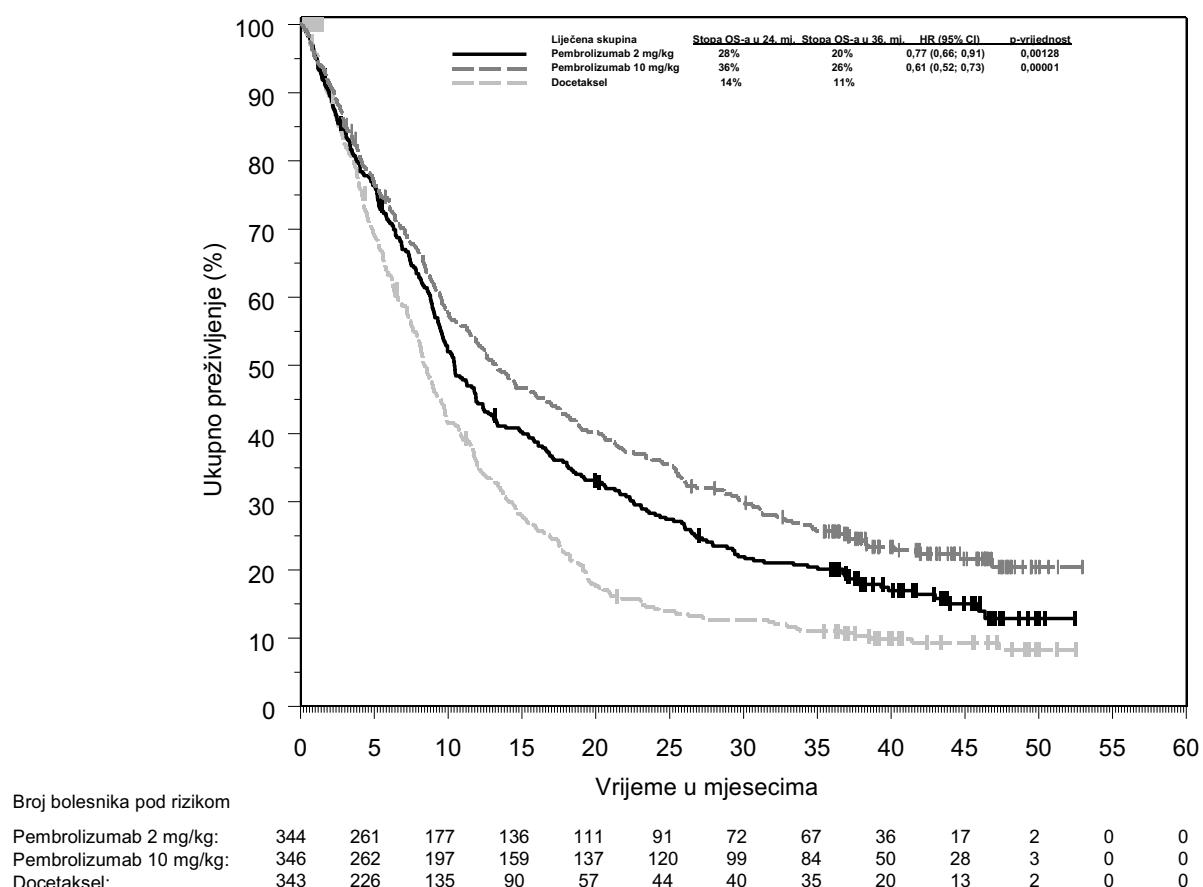
† Na temelju stratificiranog log-rang testa

‡ Ocjena zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1. kriterija RECIST

§ Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom

¶ Bolesnici s odgovorom u tijeku obuhvaćaju sve bolesnike s odgovorom koji su u vrijeme provedbe analize bili živi, nisu doživjeli progresiju bolesti, nisu započeli novu protutumorsku terapiju i nisu bili izgubljeni iz praćenja

**Slika 18: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-010 (bolesnici s ekspresijom PD-L1 uz TPS  $\geq$  1%, populacija koju se namjeravalo liječiti)**



Rezultati za djelotvornost bili su slični u skupini liječenoj pembrolizumabom u dozi od 2 mg/kg TT i onoj liječenoj pembrolizumabom u dozi od 10 mg/kg TT. Usporedba između skupina pokazala je da su rezultati za djelotvornost s obzirom na OS bili dosljedni neovisno o starosti tumorskog uzorka (novi uzorak u odnosu na pohranjeni uzorak).

U analizama podskupina primijećen je smanjen povoljan učinak pembrolizumaba na preživljjenje u usporedbi s docetakselom u bolesnika koji nikada nisu pušili ili bolesnika koji su imali tumore s aktivirajućim mutacijama gena EGFR i koji su primili najmanje kemoterapiju utemeljenu na platini i inhibitor tirozin kinaze; međutim, zbog malog se broja bolesnika iz tih podataka ne mogu izvući definitivni zaključci.

Djelotvornost i sigurnost pembrolizumaba u bolesnika s tumorima koji ne eksprimiraju PD-L1 nisu ustanovljene.

#### Klasični Hodgkinov limfom

#### KEYNOTE-204: Kontrolirano ispitivanje u bolesnika s relapsirajućim ili refraktornim klasičnim Hodgkinovim limfomom (kHL)

Djelotvornost pembrolizumaba ispitivala se u randomiziranom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-204 provedenom u 304 bolesnika s relapsirajućim ili refraktornim kHL-om. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnim neinfektivnim pneumonitismom, alogenim HSCT-om unutar proteklih 5 godina (ili  $>$  5 godina ako je bolesnik imao simptome GVHD-a), aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjem koje je zahtjevalo imunosupresiju ili aktivnom infekcijom koja je zahtjevala sistemsку terapiju. Randomizacija je bila stratificirana na temelju prethodnog ASCT-a (da ili ne) i statusa bolesti nakon prve linije liječenja (primarna refraktorna bolest ili relaps bolesti manje od 12 mjeseci nakon dovršetka liječenja ili relaps

bolesti 12 ili više mjeseci nakon dovršetka liječenja). Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje jednog od sljedećih protokola:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg intravenski svaka 3 tjedna
- brentuksimab vedotin (BV) u dozi od 1,8 mg/kg TT intravenski svaka 3 tjedna

Bolesnici su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg intravenski svaka 3 tjedna do pojave neprihvatljive toksičnosti, dokumentirane progresije bolesti ili tijekom najviše 35 ciklusa. Trenutno su dostupni ograničeni podaci o trajanju odgovora po završetku liječenja pembrolizumabom nakon 35 ciklusa. Odgovor na liječenje ocjenjivao se svakih 12 tjedana, a prva planirana ocjena nakon početka ispitivanja bila je u 12. tjednu.

Među 304 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju KEYNOTE-204 postojala je potpopulacija koju je činilo 112 bolesnika s neuspješnom transplantacijom prije uključivanja u ispitivanje i 137 bolesnika koji nisu odgovorili na 2 ili više prethodnih terapija i koji u trenutku uključivanja u ispitivanje nisu bili pogodni za ASCT. Početne značajke tih 249 bolesnika bile su sljedeće: medijan dobi 34 godine (11% u dobi od 65 ili više godina); 56% muškaraca; 80% bijelaca i 7% Azijaca te 58% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i njih 41% s funkcionalnim ECOG statusom 1. Približno 30% bolesnika bilo je refraktorno na kemoterapiju u prvoj liniji liječenja, a ~45% bolesnika prethodno je bilo podvrgnuto ASCT-u. Najzastupljeniji histološki podtip kHL-a bila je nodularna skleroza (~81%), a približno 21% bolesnika imalo je veliko opterećenje tumorskom masom, njih 28% B simptome, a njih 4% zahvaćenu koštanu srž.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS, dok je sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bio ORR, u oba slučaja prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju revidiranih kriterija Međunarodne radne skupine (engl. *International Working Group*, IWG) iz 2007. godine. OS kao dodatna primarna mjera ishoda za djelotvornost nije se formalno ocjenjivao u trenutku provođenja analize. U ITT populaciji medijan praćenja za 151 bolesnika liječenog pembrolizumabom iznosio je 24,9 mjeseci (raspon: 1,8 do 42,0 mjeseci). U prvoj analizi HR za PFS iznosio 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88), uz jednostranu p-vrijednost od 0,0027. ORR je iznosio 66% za pembrolizumab, u usporedbi s 54% za standardno liječenje, uz p-vrijednost od 0,0225. U Tablici 21 sažeto su prikazani rezultati za djelotvornost u navedenoj potpopulaciji. Rezultati za djelotvornost u toj potpopulaciji odgovarali su onima opaženima u ITT populaciji. Kaplan-Meierova krivulja za PFS u toj potpopulaciji prikazana je na Slici 19.

**Tablica 21: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s kHL-om koji su neuspješno liječeni transplantacijom prije uključivanja u ispitivanje ili koji nisu odgovorili na 2 ili više prethodnih terapija i nisu bili pogodni za ASCT u ispitivanju KEYNOTE-204**

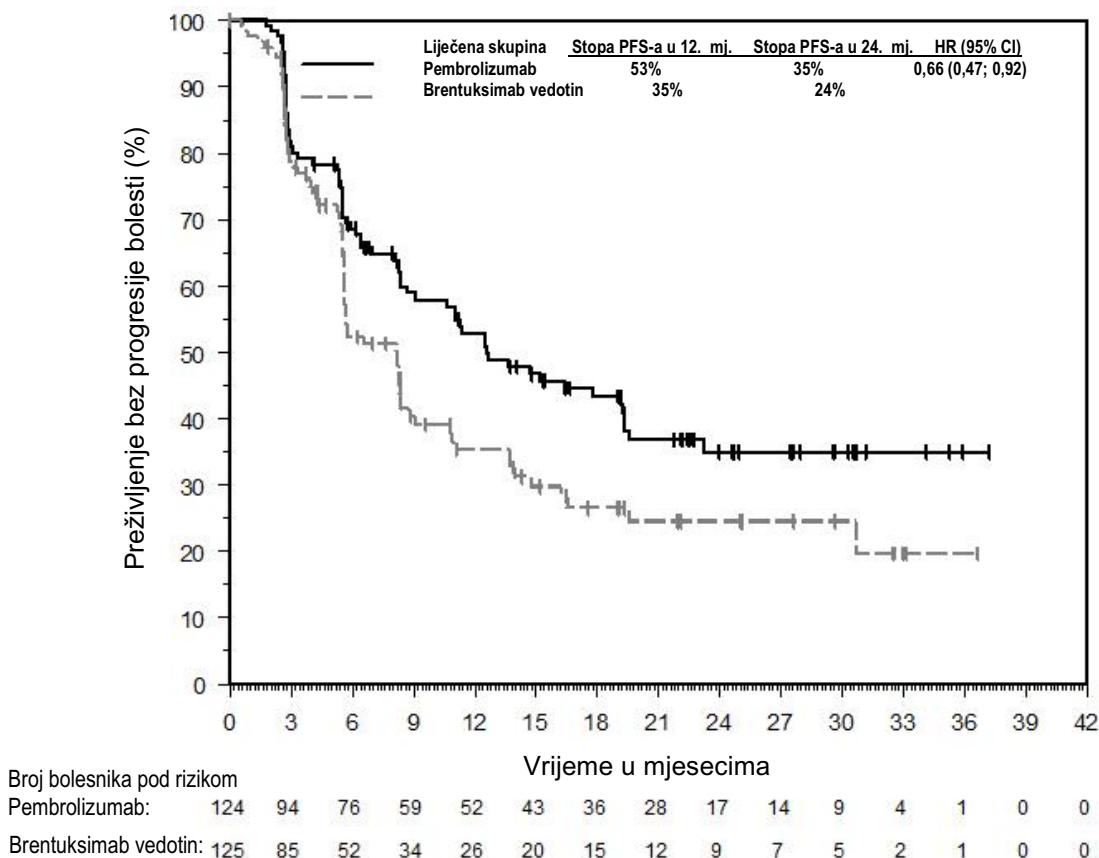
Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg TT svaka 3 tjedna n=125
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	68 (55%)	75 (60%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Medijan u mjesecima (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR‡ % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Potpun odgovor	27%	22%
Djelomičan odgovor	39%	33%
Stabilna bolest	12%	23%
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Broj (%) bolesnika s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Broj (%) bolesnika s trajanjem odgovora ≥ 12 mjeseci	37 (61,7%)	17 (49,0%)

\* Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

‡ Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potpunim ili djelomičnim odgovorom

† Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

**Slika 19: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u bolesnika s kHL-om koji su neuspješno liječeni transplantacijom prije uključivanja u ispitivanje ili koji nisu odgovorili na 2 ili više prethodnih terapija i nisu bili pogodni za ASCT u ispitivanju KEYNOTE-204**



**KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013: Otvorena ispitivanja u bolesnika s relapsirajućim ili refraktornim kHL-om**

Djelotvornost pembrolizumaba ispitivana je u ispitivanjima KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013, dva multicentrična, otvorena ispitivanja liječenja 241 bolesnika s kHL-om. U navedena ispitivanja bili su uključeni bolesnici koji su neuspješno liječeni ASCT-om i BV-om, koji nisu bili pogodni za ASCT jer nisu mogli ostvariti potpunu ili djelomičnu remisiju uz kemoterapiju spasa i nisu odgovorili na BV ili koji su neuspješno liječeni ASCT-om i nisu primali BV. Pet ispitanika nije bilo pogodno za ASCT zbog drugih razloga osim neuspjeha kemoterapije spasa. U oba su ispitivanja bolesnici uključivani neovisno o ekspresiji PD-L1. Bolesnici s aktivnim, neinfektivnim pneumonitisom, alogenom transplantacijom unutar proteklih 5 godina (ili > 5 godina ako je došlo do GVHD-a), aktivnom autoimunom bolescu ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju nisu bili pogodni ni za jedno ispitivanje. Bolesnici su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna (n=210; KEYNOTE-087) ili 10 mg/kg TT svaka 2 tjedna (n=31; KEYNOTE-013) do pojave neprihvatljive toksičnosti ili dokumentirane progresije bolesti.

U ispitivanju KEYNOTE-087, početne značajke bolesnika bile su: medijan dobi od 35 godina (9% u dobi od 65 ili više godina); 54% muškaraca; 88% bijelaca; 49% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 51% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1. Medijan broja prethodno primijenjenih terapijskih linija za liječenje kHL-a iznosio je 4 (raspon: 1 do 12). Osamdeset i jedan posto bolesnika bilo je refraktorno na najmanje jednu prethodnu terapiju, uključujući 34% njih koji su bili refraktori na terapiju prve linije. Šezdeset i jedan posto bolesnika primilo je ASCT, a 38% njih nije bilo pogodno za transplantaciju; 17% prethodno nije primalo brentuximab vedotin; a 37% bolesnika prethodno je primalo terapiju zračenjem. Podtipovi bolesti bili su: 81% nodularna skleroza, 11% bolest mješovitih stanica, 4% pretežno limfocitna bolest i 2% bolest s gubitkom limfocita.

U ispitivanju KEYNOTE-013, početne značajke bolesnika bile su: medijan dobi od 32 godine (7% u dobi od 65 ili više godina); 58% muškaraca; 94% bijelaca; 45% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 55% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1. Medijan broja prethodno primjenjenih terapijskih linija za liječenje kHL-a iznosi je 5 (raspon: 2 do 15). Osamdeset i četiri posto bolesnika bilo je refraktorno na najmanje jednu prethodnu terapiju, uključujući 35% njih koji su bili refraktorni na terapiju prve linije. Sedamdeset i četiri posto bolesnika primilo je ASCT, 26% njih nije bilo pogodno za transplantaciju, a 45% bolesnika prethodno je primalo terapiju zračenjem. Podtipovi bolesti bili su: 97% nodularna skleroza i 3% bolest mješovitih stanica.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost (ORR i CRR [engl. *complete response rate* - stopa potpunog odgovora]) ocjenjivalo je zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo sukladno IWG kriterijima iz 2007. godine. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su trajanje odgovora, PFS i OS. Odgovori su se procjenjivali svakih 12 tjedana u ispitivanju KEYNOTE-087 odnosno svakih 8 tjedana u ispitivanju KEYNOTE-013, a prva ocjena nakon početka ispitivanja bila je planirana u 12. tjednu. Glavni rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 22.

**Tablica 22: Rezultati za djelotvornost u ispitivanjima KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013**

Mjera ishoda	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
<b>Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=210</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg TT svaka 2 tjedna n=31</b>	
<b>Stopa objektivnog odgovora‡</b>		
ORR % (95% CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Potpuna remisija	28%	19%
Djelomična remisija	44%	39%
<b>Trajanje odgovora‡</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	nije dosegnut (0,0+; 45,6+)¶
% s trajanjem odgovora ≥ 12 mjeseci	59%#	70%®
% s trajanjem odgovora ≥ 24 mjeseca	45%®	---
% s trajanjem odgovora ≥ 60 mjeseci	25%ª	---
<b>Vrijeme do odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	59 (28%)	6 (19%)
12-mjesečna stopa OS-a	96%	87%
24-mjesečna stopa OS-a	91%	87%
60-mjesečna stopa OS-a	71%	---

\* Medijan praćenja 62,9 mjeseci

† Medijan praćenja 52,8 mjeseci

‡ Ocjena zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva prema IWG kriterijima iz 2007. godine na temelju snimaka dobivenih PET CT oslikavanjem

§ Na temelju bolesnika (n=150) s odgovorom prema neovisnoj ocjeni

¶ Na temelju bolesnika (n=18) s odgovorom prema neovisnoj ocjeni

# Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 62 bolesnika s odgovorom od 12 ili više mjeseci

® Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 7 bolesnika s odgovorom od 12 ili više mjeseci

® Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 37 bolesnika s odgovorom od 24 ili više mjeseci

ª Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 4 bolesnika s odgovorom od 60 ili više mjeseci

#### Djelotvornost u starijih bolesnika

Ukupno je 46 bolesnika s kHL-om u dobi od 65 ili više godina liječeno pembrolizumabom u ispitivanjima KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 i KEYNOTE-204. Podaci dobiveni od tih bolesnika su previše ograničeni za izvođenje bilo kakvih zaključaka o djelotvornosti u toj populaciji.

### Urotelni karcinom

#### KEYNOTE-045: Kontrolirano ispitivanje u bolesnika s urotelnim karcinomom koji su prethodno primali kemoterapiju koja je sadržavala platinu

Sigurnost i djelotvornost pembrolizumaba ocjenjivane su u ispitivanju KEYNOTE-045, multicentričnom, otvorenom, randomiziranom (1:1), kontroliranom ispitivanju liječenja lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma u bolesnika kojima je bolest progredirala tijekom ili nakon kemoterapije koja je sadržavala platinu. Bolesnici su prethodno morali primiti prvu liniju liječenja protokolom koji je sadržavao platinu za lokalno uznapredovalu/metastatsku bolest ili kao neoadjuvantno/adjuvantno liječenje, te su morali doživjeti rekurenciju/progresiju  $\leq 12$  mjeseci nakon završetka terapije. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna ( $n=270$ ) ili bilo kojeg od sljedećih kemoterapijskih protokola prema izboru ispitivača, koji su se svi primjenjivali intravenski svaka 3 tjedna ( $n=272$ ): paklitaksel  $175 \text{ mg/m}^2$  ( $n=84$ ), docetaksel  $75 \text{ mg/m}^2$  ( $n=84$ ) ili vinflunin  $320 \text{ mg/m}^2$  ( $n=87$ ). Bolesnici su bili liječeni pembrolizumabom do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Liječenje se moglo nastaviti i nakon progresije bolesti ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Bolesnike bez progresije bolesti moglo se liječiti do najviše 24 mjeseca. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s autoimunom bolešću, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici koji su prethodno primili više od 2 linije sistemске kemoterapije za metastatski urotelni karcinom. Bolesnici s funkcionalnim ECOG statusom 2 morali su imati vrijednost hemoglobina  $\geq 10 \text{ g/dl}$ , nisu smjeli imati jetrene metastaze i morali su primiti posljednju dozu prethodnog kemoterapijskog protokola  $\geq 3$  mjeseca prije uključivanja u ispitivanje. Procjena statusa tumora provedena je 9 tjedana nakon prve doze, zatim svakih 6 tjedana tijekom prvih godinu dana, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Početne značajke među 542 bolesnika randomizirana u ispitivanju KEYNOTE-045 bile su sljedeće: medijan dobi 66 godina (raspon: 26 - 88), 58% bilo je u dobi od 65 ili više godina; 74% muškaraca; 72% bijelaca i 23% azijata; 56% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 1 i 1% njih s funkcionalnim ECOG statusom 2; 96% bolesnika s bolešću stadija M1 te 4% njih s bolešću stadija M0. Osamdeset i sedam posto (87%) bolesnika imalo je visceralne metastaze, uključujući 34% njih s jetrenim metastazama. Osamdeset i šest posto (86%) bolesnika imalo je primarni tumor u donjem dijelu mokraćnog sustava, a 14% njih u gornjem dijelu mokraćnog sustava. Petnaest posto (15%) bolesnika doživjelo je progresiju bolesti nakon prethodne neoadjuvantne ili adjuvantne kemoterapije koja je sadržavala platinu. Dvadeset i jedan posto (21%) bolesnika primilo je 2 prethodna sistemска protokola za metastatsku bolest. Sedamdeset i šest posto (76%) bolesnika prethodno je primalo cisplatin, 23% karboplatin, a 1% bilo je liječeno drugim protokolima koji su sadržavali platinu.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda bile su ORR (prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST) i trajanje odgovora. Tablica 23 sažeto prikazuje rezultate završne analize vezane uz ključne mjere za djelotvornost za populaciju koju se namjeravalo liječiti. Slika 20 prikazuje Kaplan-Meierovu krivulju za OS utemeljenu na rezultatima završne analize. Ispitivanje je pokazalo statistički značajna poboljšanja OS-a i ORR-a u bolesnika randomiziranih za primanje pembrolizumaba u odnosu na kemoterapiju. Nije bilo statistički značajne razlike između pembrolizumaba i kemoterapije s obzirom na PFS.

**Tablica 23: Odgovor na pembrolizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna u bolesnika s urotnim karcinomom prethodno liječenih kemoterapijom u ispitivanju KEYNOTE-045**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=270	Kemoterapija n=272
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	200 (74%)	219 (81%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-vrijednost†	< 0,001	
Medijan u mjesecima (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
<b>PFS‡</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	233 (86%)	237 (87%)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-vrijednost†	0,313	
Medijan u mjesecima (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
<b>Stopa objektivnog odgovora§¶</b>		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-vrijednost§	< 0,001	
Potpun odgovor	9%	3%
Djelomičan odgovor	12%	8%
Stabilna bolest	17%	34%
<b>Trajanje odgovora‡¶</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	Nije dosegnut (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Broj (%) bolesnika s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci	46 (84%)	8 (47%)
Broj (%) bolesnika s trajanjem odgovora ≥ 12 mjeseci	35 (68%)	5 (35%)

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s kemoterapijom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Na temelju stratificiranog log-rang testa

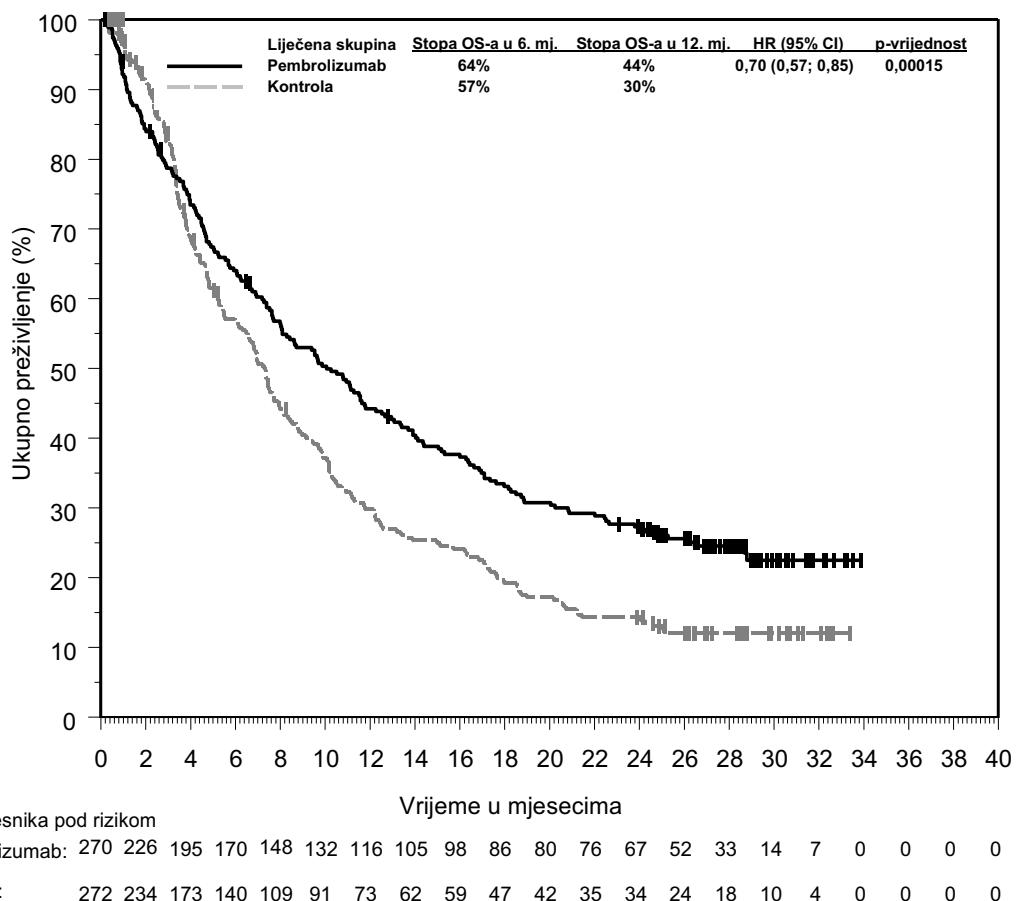
‡ Ocjena zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1. kriterija RECIST

§ Na temelju Miettinenove i Nurminenove metode

¶ Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom

# Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

**Slika 20: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-045 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



U ispitivanju KEYNOTE-045 provedena je analiza bolesnika koji su imali CPS za PD-L1 < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) naspram kemoterapije: n=176 (65%)] ili  $\geq 10$  [pembrolizumab: n=74 (27%) naspram kemoterapije: n=90 (33%)] i u skupini liječenoj pembrolizumabom i u onoj koja je primala kemoterapiju (vidjeti Tablicu 24).

**Tablica 24: OS prema ekspresiji PD-L1**

Ekspresija PD-L1	Pembrolizumab		Kemoterapija	Omjer hazarda <sup>†</sup> (95% CI)
	OS prema ekspresiji PD-L1 Broj (%) bolesnika s dogadajem*	CPS < 10 140 (75%)		
CPS $\geq 10$	53 (72%)	72 (80%)		0,55 (0,37; 0,81)

\* Na temelju završne analize

† Omjer hazarda (pembrolizumab u usporedbi s kemoterapijom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

Ishodi koje prijavljuju bolesnici ocjenjivali su se na temelju osnovnog upitnika o kvaliteti života Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30*, EORTC QLQ-C30). U bolesnika liječenih pembrolizumabom zabilježeno je dulje vrijeme do pogoršanja općeg zdravstvenog statusa/kvalitete života prema upitniku EORTC QLQ-C30 nego u onih koji su primali kemoterapiju prema izboru ispitivača (HR: 0,70; 95% CI: 0,55 - 0,90). Tijekom 15 tjedana praćenja bolesnici liječeni pembrolizumabom imali su stabilan opći zdravstveni status/kvalitetu života, dok su oni liječeni kemoterapijom po izboru ispitivača doživjeli pogoršanje općeg zdravstvenog statusa/kvalitete života. Te podatke treba tumačiti u kontekstu otvorenog dizajna ispitivanja i razmatrati ih uz oprez.

KEYNOTE-052: Otvoreno ispitivanje u bolesnika s urotelnim karcinomom koji nisu bili pogodni za kemoterapiju koja sadrži cisplatin

Sigurnost i djelotvornost pembrolizumaba ispitivane su u ispitivanju KEYNOTE-052, multicentričnom, otvorenom ispitivanju liječenja lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma u bolesnika koji nisu bili pogodni za kemoterapiju koja sadrži cisplatin. Bolesnici su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Liječenje se moglo nastaviti i nakon progresije bolesti ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Bolesnike bez progresije bolesti moglo se liječiti do najviše 24 mjeseca. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Procjena statusa tumora provedena je 9 tjedana nakon prve doze, zatim svakih 6 tjedana tijekom prvih godinu dana, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Početne značajke među 370 bolesnika s urotelnim karcinomom koji nisu bili pogodni za kemoterapiju koja sadrži cisplatin bile su sljedeće: medijan dobi 74 godine (82% bilo je u dobi od 65 ili više godina); 77% muškaraca; 89% bijelaca i 7% azijata. Osamdeset i osam posto (88%) bolesnika imalo je bolest stadija M1, a 12% bolest stadija M0. Osamdeset i pet posto (85%) bolesnika imalo je visceralne metastaze, uključujući 21% njih s jetrenim metastazama. Razlozi zbog kojih bolesnici nisu bili pogodni za liječenje cisplatinom uključivali su sljedeće: početni klirens kreatinina  $<60$  ml/min (50%), funkcionalni ECOG status 2 (32%), funkcionalni ECOG status 2 i početni klirens kreatinina  $<60$  ml/min (9%) te ostalo (zatajenje srca stadija III, periferna neuropatija 2. ili višeg stupnja te gubitak sluha 2. ili višeg stupnja; 9%). Devedeset posto (90%) bolesnika prethodno nije bilo liječeno, dok je njih 10% prethodno primilo adjuvantnu ili neoadjuvantnu kemoterapiju utemeljenu na platini. Osamdeset i jedan posto (81%) bolesnika imalo je primarni tumor u donjem dijelu mokraćnog sustava, a 19% njih u gornjem dijelu mokraćnog sustava.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je ORR prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su trajanje odgovora, PFS i OS. Tablica 25 sažeto prikazuje ključne mjere za djelotvornost za ispitivanu populaciju u trenutku završne analize na temelju medijana praćenja od 11,4 mjeseca (raspon: 0,1 do 41,2 mjeseca) za sve bolesnike.

**Tablica 25: Odgovor na pembrolizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna u bolesnika s urotelnim karcinomom koji nisu bili pogodni za kemoterapiju koja sadrži cisplatin u ispitivanju KEYNOTE-052**

Mjera ishoda	n=370
<b>Stopa objektivnog odgovora*</b>	
ORR % (95% CI)	29% (24; 34)
Stopa kontrole bolesti <sup>†</sup>	47%
Potpun odgovor	9%
Djelomičan odgovor	20%
Stabilna bolest	18%
<b>Trajanje odgovora</b>	
Medijan u mjesecima (raspon)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% s trajanjem ≥ 6 mjeseci	81% <sup>‡</sup>
<b>Vrijeme do odgovora</b>	
Medijan u mjesecima (raspon)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>PFS*</b>	
Medijan u mjesecima (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
6-mjesečna stopa PFS-a	33%
12-mjesečna stopa PFS-a	22%
<b>OS</b>	
Medijan u mjesecima (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
6-mjesečna stopa OS-a	67%
12-mjesečna stopa OS-a	47%

\* Ocjena zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1. kriterija RECIST

<sup>†</sup> Na temelju stabilne bolesti ili boljeg ishoda kao najboljeg odgovora

<sup>‡</sup> Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru; uključuje 84 bolesnika s odgovorom od 6 ili više mjeseci

U ispitivanju KEYNOTE-052 provedena je analiza u bolesnika s tumorima koji su eksprimirali PD-L1 s CPS-om < 10 (n=251; 68%) ili ≥ 10 (n=110; 30%), određenim uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup> (vidjeti Tablicu 26).

**Tablica 26: ORR i OS prema ekspresiji PD-L1**

Mjera ishoda	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
<b>Stopa objektivnog odgovora*</b>		
ORR % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
<b>OS</b>		
Medijan, u mjesecima (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
12-mjesečna stopa OS-a	41%	61%

\* Ocjena zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1. kriterija RECIST

KEYNOTE-361 je randomizirano, kontrolirano, otvoreno kliničko ispitivanje faze III u kojem se ispitivao pembrolizumab s kemoterapijom na temelju platine (tj. ili cisplatinom ili carboplatinom s gemcitabinom) ili bez nje naspram kemoterapije kao prve linije liječenja u ispitniku s uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom. Rezultati za pembrolizumab u kombinaciji s kemoterapijom u ispitivanju KEYNOTE-361 nisu pokazali statistički značajno poboljšanje PFS-a prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST

(HR: 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p=0,0033), kao ni statistički značajno poboljšanje OS-a (HR: 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; p=0,0407) u odnosu na samo kemoterapiju. Prema unaprijed određenom hijerarhijskom redoslijedu testiranja nisu se mogla provesti formalna testiranja statističke značajnosti za primjenu pembrolizumaba naspram kemoterapije. Ključni rezultati za djelotvornost pembrolizumaba u monoterapiji u bolesnika za koje je ispitivač odabralo carboplatin kao prikladniju kemoterapiju od cisplatina bili su u skladu s rezultatima ispitivanja KEYNOTE-052. Rezultati za djelotvornost u bolesnika u kojih su tumori eksprimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 10$  bili su slični onima u cjelokupnoj populaciji za koju je carboplatin odabran kao najprikladnija kemoterapija. Vidjeti Tablicu 27 i Slike 21 i 22.

**Tablica 27: Odgovor na pembrolizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna ili kemoterapiju u bolesnika s prethodno neliječenim urotelnim karcinomom za koje je ispitivač odabralo carboplatin kao prikladniju kemoterapiju od cisplatina u ispitivanju KEYNOTE-361**

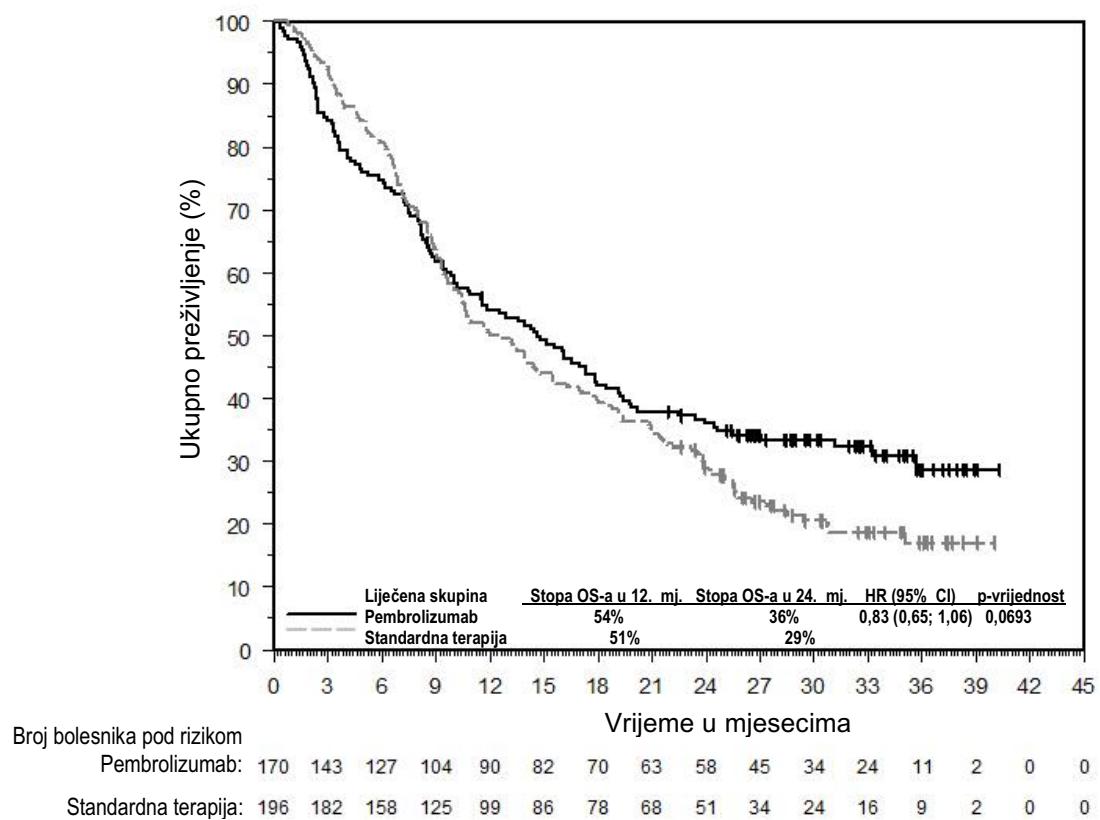
Mjera ishoda	Pembrolizumab n=170	Kemoterapija n=196	Pembrolizumab CPS $\geq 10$ n=84	Kemoterapija CPS $\geq 10$ n=89
<b>Stopa objektivnog odgovora*</b>				
ORR % (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Potpun odgovor	10%	11%	12%	18%
Djelomičan odgovor	18%	31%	18%	28%
<b>Trajanje odgovora*</b>				
Medijan u mjesecima (raspon)	ND (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	ND (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% bolesnika s trajanjem odgovora $\geq 12$ mjeseci†	57%	30%	63%	38%
<b>PFS*</b>				
Medijan u mjesecima (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-mjesečna stopa PFS-a	25%	24%	26%	31%
<b>OS</b>				
Medijan u mjesecima (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-mjesečna stopa OS-a	54%	51%	57%	54%

\* Prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST

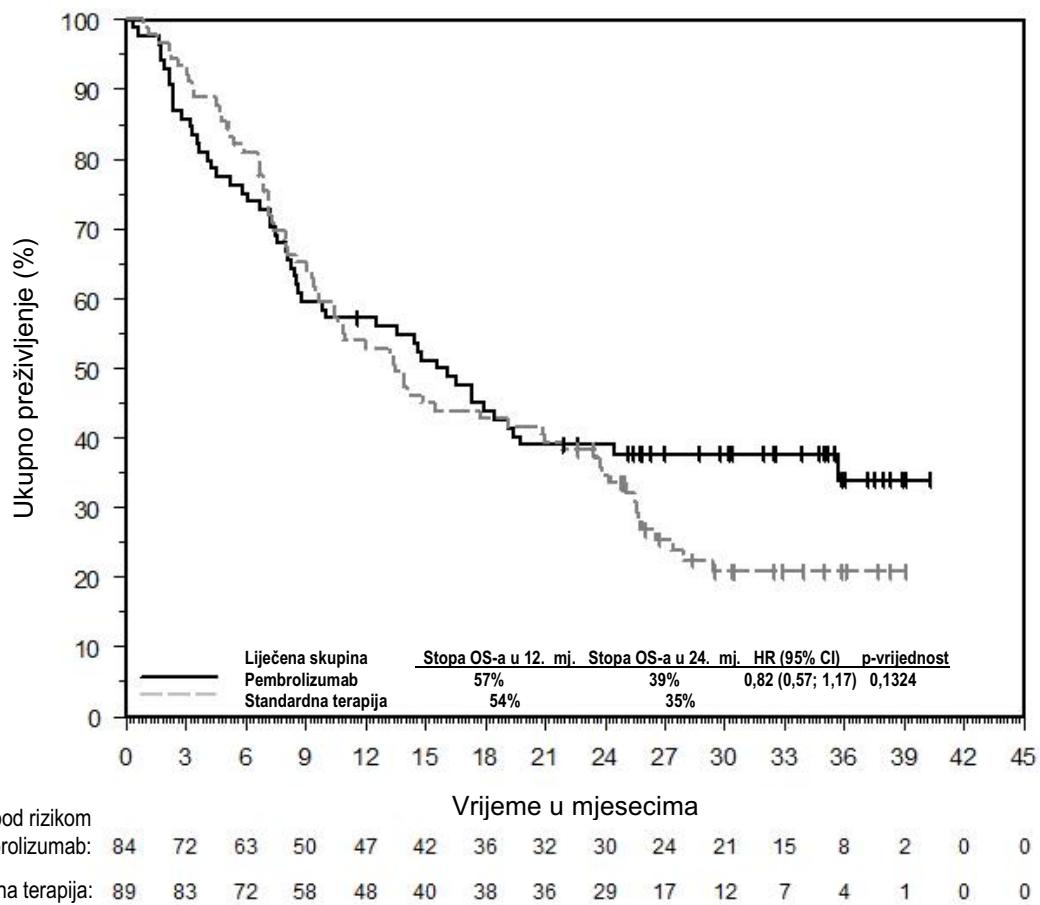
† Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru

ND = nije dosegnuto

**Slika 21: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-361 (populacija koju se namjeravalo liječiti, karboplatin kao odabrana kemoterapija)**



**Slika 22: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-361 (bolesnici s ekspresijom PD-L1 s CPS-om  $\geq 10$ , populacija koju se namjeravalo liječiti, karboplatin kao odabrana kemoterapija)**



#### Karcinom skvamoznih stanica glave i vrata

#### KEYNOTE-048: Kontrolirano ispitivanje monoterapije i kombinirane terapije u bolesnika s HNSCC-om koji prethodno nisu primali terapiju za rekurentnu ili metastatsku bolest

Djelotvornost pembrolizumaba ispitivana je u ispitivanju KEYNOTE-048, multicentričnom, randomiziranom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika s histološki potvrđenim metastatskim ili rekurentnim HNSCC-om usne šupljine, ždrijela ili grkljana koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za rekurentnu ili metastatsku bolest i kod kojih se izlječenje lokalnim terapijama nije smatralo mogućim. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s nazofaringealnim karcinomom, bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja ni bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratificirana prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$  ili  $< 50\%$ ), HPV statusu (pozitivan ili negativan) i funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od sljedećih terapijskih skupina:

- Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna
- Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna, karboplatin AUC 5 mg/ml/min svaka 3 tjedna ili cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> svaka 3 tjedna te 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> na dan tijekom 4 uzastopna dana svaka 3 tjedna (najviše 6 ciklusa platine i 5-FU)
- Cetuximab u udarnoj dozi od 400 mg/m<sup>2</sup> i zatim u dozi od 250 mg/m<sup>2</sup> jedanput na tjedan, karboplatin AUC 5 mg/ml/min svaka 3 tjedna ili cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> svaka 3 tjedna te 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> na dan tijekom 4 uzastopna dana svaka 3 tjedna (najviše 6 ciklusa platine i 5-FU)

Liječenje pembrolizumabom nastavilo se do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdio ispitivač, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Primjena pembrolizumaba bila je dopuštena i nakon progresije bolesti definirane kriterijima RECIST ako je

bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Ocjena statusa tumora provedena je u 9. tjednu, nakon čega se provodila svakih 6 tjedana tijekom prvi godinu dana, a zatim svakih 9 tjedana kroz 24 mjeseca.

Od 882 bolesnika iz ispitivanja KEYNOTE-048, njih 754 (85%) imalo je tumore koji su eksprimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$ , određenim uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Početne značajke ta 754 bolesnika uključivale su sljedeće: medijan dobi iznosio je 61 godinu (raspon: 20 - 94), a 36% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina; 82% muškaraca; 74% bijelaca i 19% azijata; 61% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 1 te 77% bivših/aktivnih pušača. Značajke bolesti bile su sljedeće: 21% bolesnika bilo je pozitivno na HPV, a 95% bolesnika imalo je bolest stadija IV (21% bolest stadija IVa, 6% bolest stadija IVb, a 69% bolest stadija IVc).

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS (prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST). Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a u svih bolesnika randomiziranih za liječenje pembrolizumabom u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na one koji su primali standardno liječenje (HR: 0,72; 95% CI: 0,60 - 0,87) te u bolesnika kojima su tumori eksprimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$  randomiziranih za liječenje monoterapijom pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali standardno liječenje. Tablice 28 i 29 sažeto prikazuju ključne rezultate za djelotvornost za pembrolizumab u bolesnika kojima su tumori eksprimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 1$  u ispitivanju KEYNOTE-048 u trenutku završne analize provedene nakon medijana praćenja od 13 mjeseci za pembrolizumab u kombinaciji s kemoterapijom, odnosno nakon medijana praćenja od 11,5 mjeseci za monoterapiju pembrolizumabom. Slike 23 i 24 prikazuju Kaplan-Meierove krivulje za OS na temelju završne analize.

**Tablica 28: Rezultati za djelotvornost za pembrolizumab plus kemoterapija u ispitivanju KEYNOTE-048 u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS ≥ 1)**

Mjera ishoda	Pembrolizumab + kemoterapija platinom + 5-FU n=242	Standardno liječenje* n=235
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	177 (73%)	213 (91%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-vrijednost‡	0,00002	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	212 (88%)	221 (94%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-vrijednost‡	0,03697	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ % (95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Potpun odgovor	7%	3%
Djelomičan odgovor	30%	33%
p-vrijednost¶	0,4586	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% bolesnika s trajanjem ≥ 6 mjeseci	54%	34%

\* Cetuximab, platina i 5-FU

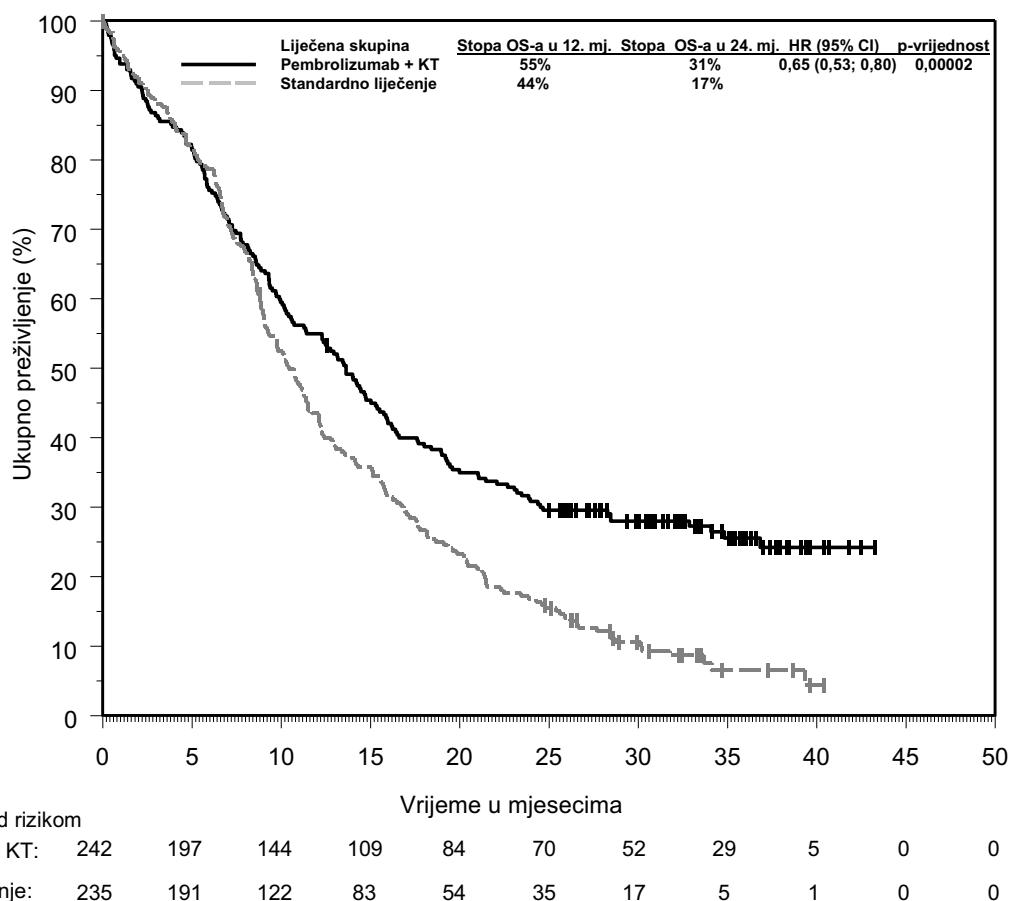
† Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Na temelju stratificiranog log-rang testa

§ Odgovor: Najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

¶ Na temelju Miettinenove i Nurminenove metode stratificirane prema ECOG statusu (0 ili 1), HPV statusu (pozitivan ili negativan) i PD-L1 statusu (izrazito pozitivan ili nije izrazito pozitivan)

**Slika 23: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje za pembrolizumab plus kemoterapija u ispitivanju KEYNOTE-048 u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**



**Tablica 29: Rezultati za djelotvornost za monoterapiju pembrolizumabom u ispitivanju KEYNOTE-048 u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Mjera ishoda	Pembrolizumab n=257	Standardno liječenje* n=255
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	197 (77%)	229 (90%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-vrijednost‡	0,00133	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	228 (89%)	237 (93%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-vrijednost‡	0,89580	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Potpun odgovor	5%	3%
Djelomičan odgovor	14%	32%
p-vrijednost¶	1,0000	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% bolesnika s trajanjem $\geq$ 6 mjeseci	81%	36%

\* Cetuximab, platina i 5-FU

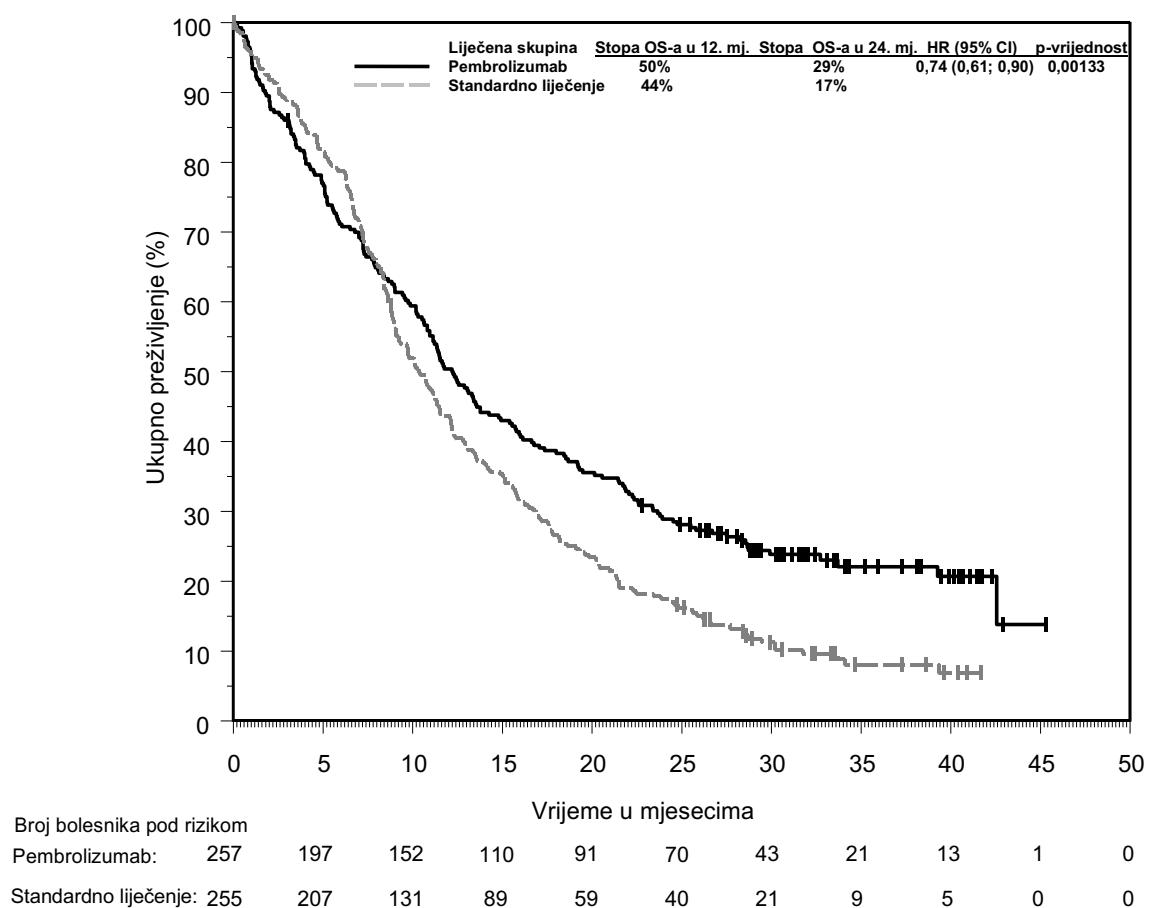
† Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Na temelju stratificiranog log-rang testa

§ Odgovor: Najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

¶ Na temelju Miettinenove i Nurminenove metode stratificirane prema ECOG statusu (0 ili 1), HPV statusu (pozitivan ili negativan) i PD-L1 statusu (izrazito pozitivan ili nije izrazito pozitivan)

**Slika 24: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje za monoterapiju pembrolizumabom u ispitivanju KEYNOTE-048 u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**



U ispitivanju KEYNOTE-048 provedena je analiza u bolesnika čiji su tumori eksprimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 20$  [pembrolizumab plus kemoterapija: n=126 (49%) naspram standardnog liječenja: n=110 (43%) te monoterapija pembrolizumabom: n=133 (52%) naspram standardnog liječenja: n=122 (48%)] (vidjeti Tablicu 30).

**Tablica 30: Rezultati za djelotvornost za pembrolizumab plus kemoterapija i monoterapiju pembrolizumabom prema ekspresiji PD-L1 (CPS  $\geq$  20) u ispitivanju KEYNOTE-048**

Mjera ishoda	Pembrolizumab + kemoterapija platinom + 5-FU n=126	Standardno liječenje* n=110	Monoterapija pembrolizumabom n=133	Standardno liječenje* n=122
<b>OS</b>				
Broj (%) bolesnika s događajem	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Medijan u mjesecima (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)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-vrijednost‡	0,00044		0,00010	
Stopa OS-a u 6. mjesecu (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)
Stopa OS-a u 12. mjesecu (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)
Stopa OS-a u 24. mjesecu (95% CI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
<b>PFS</b>				
Broj (%) bolesnika s događajem	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Medijan u mjesecima (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)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-vrijednost‡	0,02951		0,46791	
Stopa PFS-a u 6. mjesecu (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)
Stopa PFS-a u 12. mjesecu (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)
Stopa PFS-a u 24. mjesecu (95% CI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>				
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)
<b>Trajanje odgovora</b>				
Broj bolesnika s odgovorom	54	42	31	44
Medijan u mjesecima (raspon)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

\* Cetuximab, platina i 5-FU

† Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Na temelju stratificiranog log-rang testa

§ Odgovor: Najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

U ispitivanju KEYNOTE-048 provedena je eksploracijska analiza podskupina u bolesnika čiji su tumori eksprimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq$  1 do < 20 [pembrolizumab plus kemoterapija: n=116 (45%) naspram standardnog liječenja: n=125 (49%) te monoterapija pembrolizumabom: n=124 (48%) naspram standardnog liječenja: n=133 (52%)] (vidjeti Tablicu 31).

**Tablica 31: Rezultati za djelotvornost za pembrolizumab plus kemoterapija i monoterapiju pembrolizumabom prema ekspresiji PD-L1 (CPS  $\geq$  1 do < 20) u ispitivanju KEYNOTE-048**

Mjera ishoda	Pembrolizumab + kemoterapija platinom + 5-FU n=116	Standardno liječenje* n=125	Monoterapija pembrolizumabom n=124	Standardno liječenje* n=133
<b>OS</b>				
Broj (%) bolesnika s događajem	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Medijan u mjesecima (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)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Stopa OS-a u 6. mjesecu (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)
Stopa OS-a u 12. mjesecu (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)
Stopa OS-a u 24. mjesecu (95% CI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
<b>PFS</b>				
Broj (%) bolesnika s događajem	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Medijan u mjesecima (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)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Stopa PFS-a u 6. mjesecu (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)
Stopa PFS-a u 12. mjesecu (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)
Stopa PFS-a u 24. mjesecu (95% CI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>				
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)
<b>Trajanje odgovora</b>				
Broj bolesnika s odgovorom	34	42	18	45
Medijan u mjesecima (raspon)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	ND (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

\* Cetuximab, platina i 5-FU

† Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Odgovor: Najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

ND = nije dosegnuto

**KEYNOTE-040: Kontrolirano ispitivanje u bolesnika s HNSCC-om prethodno liječenih kemoterapijom koja sadrži platinu**

Sigurnost i djelotvornost pembrolizumaba ispitane su u ispitivanju KEYNOTE-040, multicentričnom, otvorenom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju za liječenje histološki potvrđenog rekurentnog ili metastatskog HNSCC-a usne šupljine, grkljana ili ždrijela u bolesnika koji su imali progresiju bolesti tijekom ili nakon primjene kemoterapije koja sadrži platinu za rekurentni ili metastatski HNSCC, ili nakon kemoterapije koja sadrži platinu koja se primjenjivala kao dio induksijske, istodobne ili adjuvantne terapije, a koji nisu bili podložni za lokalnu terapiju s kurativnom namjerom. Bolesnici su bili stratificirani prema PD-L1 ekspresiji (TPS  $\geq$ 50%), HPV statusu i ECOG statusu te onda randomizirani (1:1) kako bi primali ili pembrolizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna (n=247)

ili jedno od 3 standardna liječenja (n=248): metotreksat u dozi od  $40 \text{ mg/m}^2$  jednom tjedno (n=64), docetaksel u dozi od  $75 \text{ mg/m}^2$  jednom svaka 3 tjedna (n=99) ili cetuksimab, udarna doza od  $400 \text{ mg/m}^2$  te dalje u dozi od  $250 \text{ mg/m}^2$  jednom tjedno (n=71). Liječenje se moglo nastaviti u bolesnika i nakon progresije bolesti ukoliko je bolesnik bio klinički stabilan te je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. U ispitivanje se nisu uključivali bolesnici s nazofaringealnim karcinomom, aktivnom autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju te oni bolesnici koji su već liječeni sa 3 ili više sistemskih režima za rekurentni i/ili metastatski HNSCC. Procjena stanja tumora provodila se u 9. tjednu liječenja, nakon toga svakih 6 tjedana do 52. tjedna liječenja, a potom svakih 9 tjedana kroz 24. mjeseca.

Od 495 bolesnika uključenih u ispitivanje KEYNOTE-040, 129 (26%) bolesnika imalo je tumore koji eksprimiraju PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$  na temelju PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup> seta. Početne značajke tih 129 bolesnika bile su sljedeće: medijan dobi 62 godine (40% bilo je u dobi od 65 ili više godina); 81% muškaraca; 78% bijelaca, 11% azijata te 2% bolesnika crne rase; 23% s funkcionalnim ECOG statusom 0, odnosno 77% s funkcionalnim ECOG statusom 1; te 19% s HPV pozitivnim tumorima. Šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika imalo je bolest stadija M1, a većina ispitanika imala je bolest IV. stadija (stadij IV 32%, stadij IVa 14%, stadij IVb 4% te stadij IVc 44%). Sesnaest posto (16%) bolesnika imalo je progresiju bolesti nakon neoadjuvantne ili adjuvantne kemoterapije koja sadrži platinu, a 84% bolesnika ranije je primilo 1-2 sistemska režima liječenja za metastatsku bolest.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS u populaciji koju se namjeravalo liječiti (ITT). Inicijalna analiza rezultirala je omjerom hazarda za OS od 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) s jednostranom p-vrijednošću od 0,0316. Medijan OS-a za pembrolizumab iznosio je 8,4 mjeseca u usporedbi sa 7,1 mjesecom za standardno liječenje. Tablica 32 sažeto prikazuje ključne mjere djelotvornosti za populaciju s TPS-om  $\geq 50\%$ . Kaplan-Meierova krivulja za OS za populaciju s TPS-om  $\geq 50\%$  prikazana je na Slici 25.

**Tablica 32: Djelotvornost pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna u bolesnika s HNSCC-om i TPS-om  $\geq 50\%$  prethodno liječenih kemoterapijom koja sadrži platinu u ispitivanju KEYNOTE-040**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=64	Standardno liječenje* n=65
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	41 (64%)	56 (86%)
Omjer hazarda† (95% CI)		0,53 (0,35; 0,81)
p-vrijednost‡		0,001
Medijan u mjesecima (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
<b>PFS§</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	52 (81%)	58 (89%)
Omjer hazarda† (95% CI)		0,58 (0,39; 0,86)
p-vrijednost‡		0,003
Medijan u mjesecima (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Stopa (%) u 6. mjesecu (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
<b>Stopa objektivnog odgovora§</b>		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-vrijednost¶		0,0009
Potpun odgovor	5%	2%
Djelomičan odgovor	22%	8%
Stabilna bolest	23%	23%
<b>Trajanje odgovora§,#</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	Nije dosegnut (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Broj (%) bolesnika s trajanjem odgovora $\geq 6$ mjeseci	9 (66%)	2 (50%)

\* Metotreksat, docetaksel ili cetuksimab

† Omjer hazarda (pembrolizumab u sporedbi sa standardnim liječenjem) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Jednostrana p-vrijednost na temelju log-rang testa

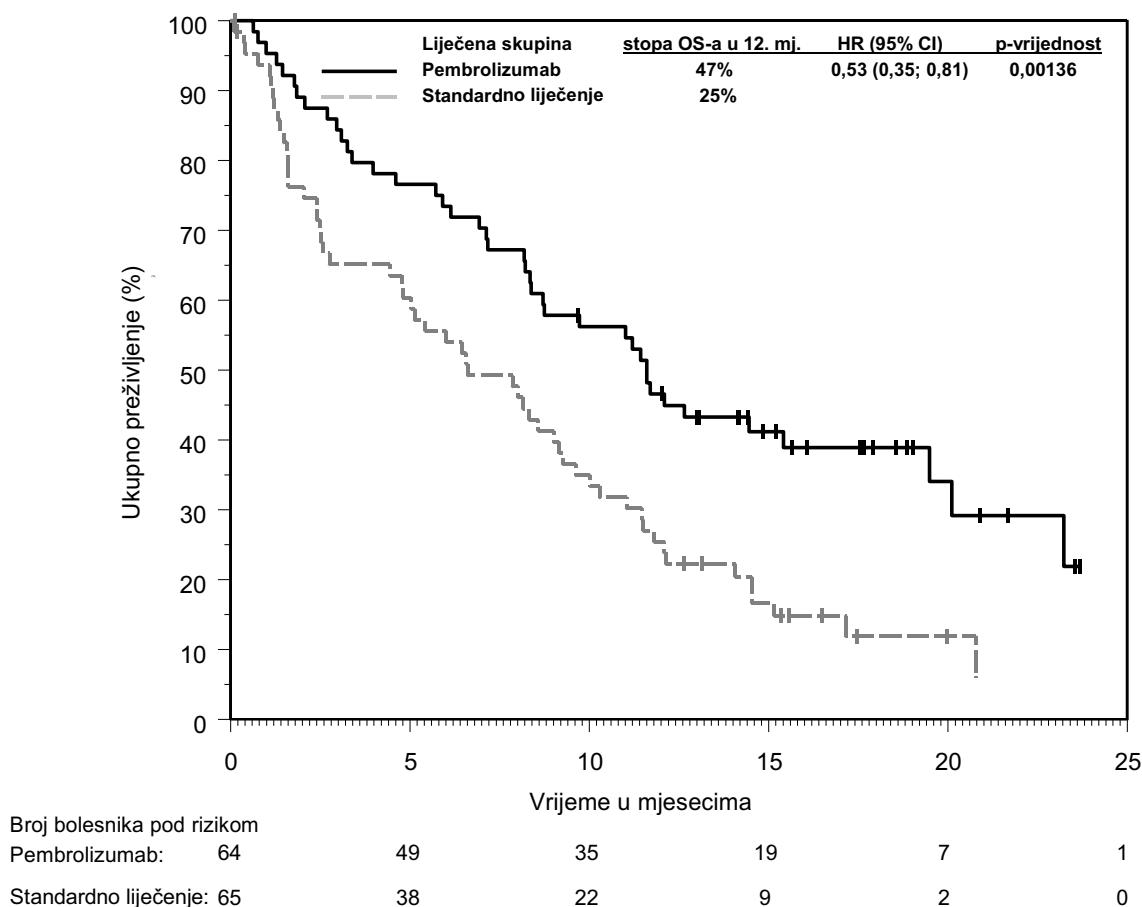
§ Ocjena zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1. kriterija RECIST

¶ Na temelju Miettinenove i Nurminenove metode

# Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom

¶ Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

**Slika 25: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-040, bolesnici s PD-L1 ekspresijom (TPS  $\geq$  50%)**



### Karcinom bubrežnih stanica

#### KEYNOTE-426: Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije s aksitinibom u prethodno neliječenih bolesnika s RCC-om

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s aksitinibom ispitivana je u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-426, koje se provodilo u bolesnika s uznapredovalim RCC-om sa svjetlostaničnom komponentom, neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1 i kategorijama rizičnih skupina prema kriterijima Međunarodnog konzorcija za bazu podataka o metastatskom RCC-u (engl. *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC). U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratificirana prema kategorijama rizika (nizak naspram umjerenog naspram visokog) i prema geografskom području (Sjeverna Amerika naspram Zapadne Europe naspram "ostatka svijeta"). Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u jednu od sljedećih liječenih skupina:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg intravenski svaka 3 tjedna u kombinaciji s aksitinibom u dozi od 5 mg peroralno dvaput na dan. U bolesnika koji su podnosili liječenje aksitinibom u dozi od 5 mg dvaput na dan tijekom 2 uzastopna ciklusa liječenja (tj. 6 tjedana) bez nuspojava  $> 2$ . stupnja povezanih s aksitinibom i uz dobro kontroliran krvni tlak od  $\leq 150/90$  mmHg, bilo je dopušteno povećanje doze aksitiniba na 7 mg dvaput na dan. Povećanje doze aksitiniba na 10 mg dvaput na dan bilo je dopušteno prema istim kriterijima. Primjena aksitiniba mogla se privremeno prekinuti ili se njegova doza mogla smanjiti na 3 mg dvaput na dan, a nakon toga i na 2 mg dvaput na dan radi zbrinjavanja toksičnosti.
- sunitinib u dozi od 50 mg jedanput na dan peroralno tijekom 4 tjedna, nakon čega je slijedila 2-tjedna pauza u liječenju.

Liječenje pembrolizumabom i aksitinibom nastavilo se do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdilo zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo ili potvrdio ispitivač, do pojave neprihvatljive toksičnosti ili, u slučaju pembrolizumaba, tijekom najviše 24 mjeseca. Primjena pembrolizumaba i aksitiniba bila je dopuštena i nakon progresije bolesti definirane kriterijima RECIST ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Ocjena statusa tumora provodila se na početku ispitivanja, 12 tjedana nakon randomizacije, zatim svakih 6 tjedana do 54. tjedna, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Ukupno je randomiziran 861 bolesnik. Značajke ispitivane populacije bile su sljedeće: medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 26 do 90); 38% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina; 73% muškaraca; 79% bijelaca i 16% azijata; 80% bolesnika imalo je funkcionalni status prema Karnofskom (engl. *Karnofsky Performance Score*, KPS) 90-100, a njih 20% imalo je KPS 70-80; prema IMDC kriterijima 31% bolesnika pripadalo je kategoriji niskog rizika, 56% kategoriji umjerenog rizika, a njih 13% kategoriji visokog rizika.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS (prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Prema unaprijed određenoj interim analizi ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; p-vrijednost = 0,00005) i PFS-a (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; p-vrijednost = 0,00012) u bolesnika randomiziranih za liječenje pembrolizumabom u kombiniranoj terapiji u odnosu na one koji su primali sunitinib. Tablica 33 sažeto prikazuje ključne mjere za djelotvornost, a na slikama 26 i 27 prikazane su Kaplan-Meierove krivulje za OS i PFS temeljene na završnoj analizi uz medijan praćenja od 37,7 mjeseci.

**Tablica 33: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-426**

Mjera ishoda	Pembrolizumab Aksitinib n=432	Sunitinib n=429
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	193 (45%)	225 (52%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	45,7 (43,6; ND)	40,1 (34,3; 44,2)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-vrijednost†	0,00062	
<b>PFS‡</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	286 (66%)	301 (70%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-vrijednost†	< 0,00001	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Potpun odgovor	10%	3%
Djelomičan odgovor	50%	36%
p-vrijednost¶	< 0,0001	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Broj (%#) bolesnika s trajanjem odgovora $\geq 30$ mjeseci	87 (45%)	29 (32%)

\* Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Nominalna p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa

‡ Ocjena zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST

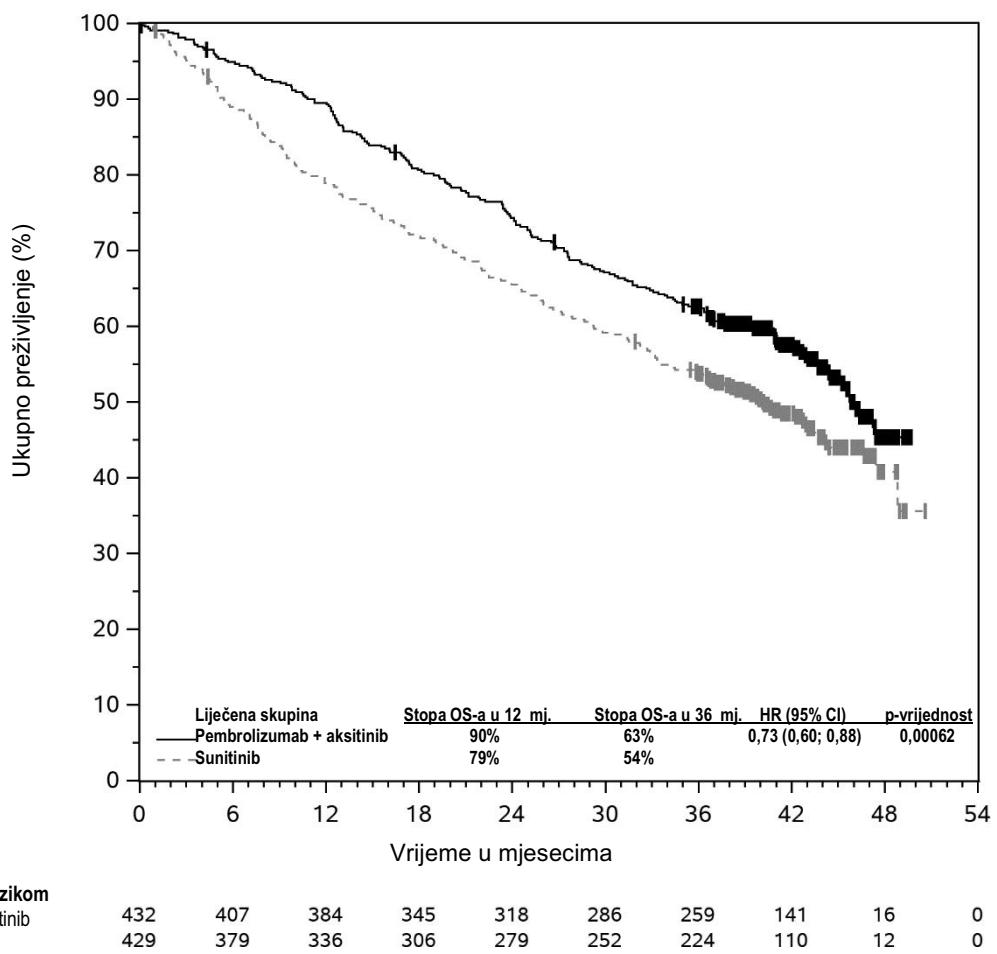
§ Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom

¶ Nominalna p-vrijednost na temelju Miettinenove i Nurminenove metode stratificirane prema skupinama rizika na temelju IMDC kriterija i prema geografskom području. U unaprijed specificiranoj interim analizi ORR-a (medijan praćenja od 12,8 mjeseci), postignuta je statistički značajna superiornost za ORR uz pembrolizumab u kombinaciji s aksitinibom u odnosu na sunitinib, p-vrijednost < 0,0001

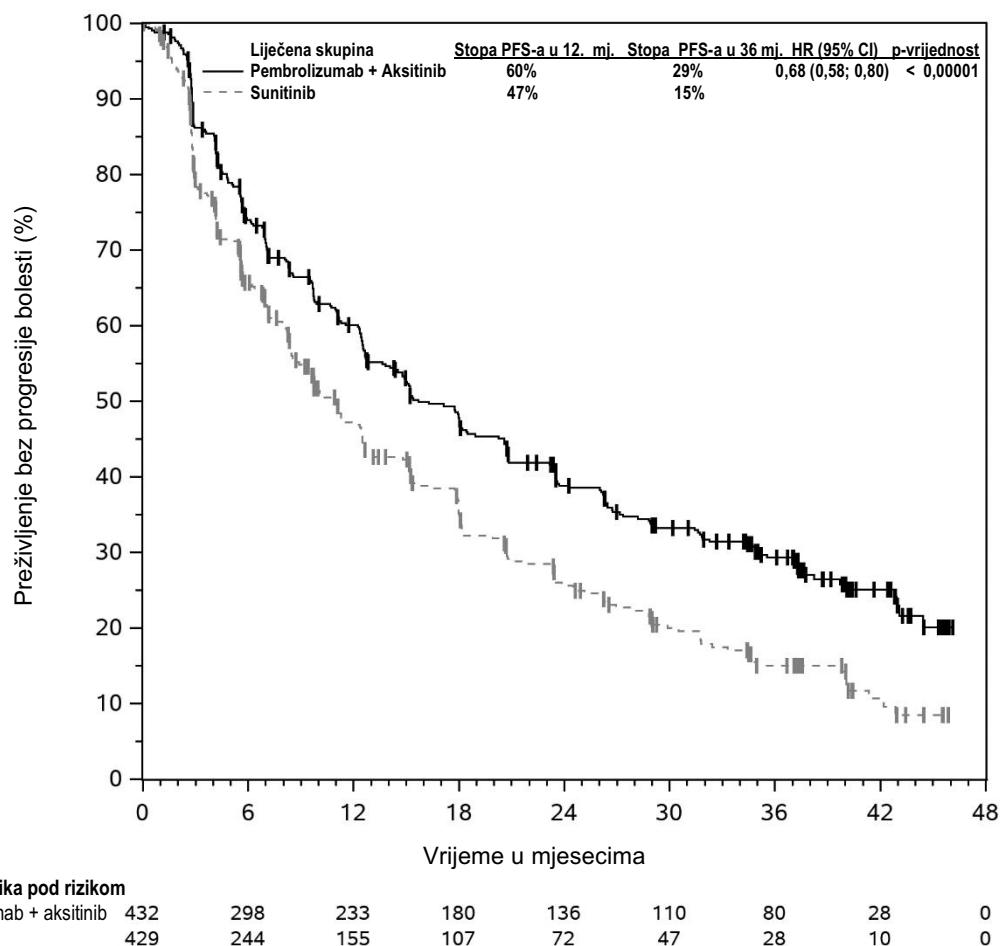
# Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

ND = nije dostupno

**Slika 26: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-426 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**Slika 27: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-426 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



U ispitivanju KEYNOTE-426 provedene su analize podskupina u bolesnika koji su imali CPS za PD-L1  $\geq 1$  [kombinacija pembrolizumab/aksitinib: n=243 (56%) naspram sunitiniba: n=254 (59%)] i u bolesnika koji su imali CPS za PD-L1 <1 [kombinacija pembrolizumab/aksitinib: n=167 (39%) naspram sunitiniba: n=158 (37%)]. Povoljni učinci na OS i PFS opaženi su neovisno o razini ekspresije PD-L1.

Ispitivanje KEYNOTE-426 nije imalo statističku snagu za ocjenu djelotvornosti u pojedinačnim podskupinama.

U Tablici 34 sažeto su prikazane mjere djelotvornosti prema kategorijama rizika na temelju IMDC kriterija prema završnoj analizi OS-a uz medijan praćenja od 37,7 mjeseci.

**Tablica 34: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-426 prema kategorijama rizika na temelju IMDC kriterija**

Mjera ishoda*	Pembrolizumab + aksitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + aksitinib naspram sunitiniba
<b>OS</b>	<b>Stopa 12-mjesečnog OS-a, % (95% CI)</b>		<b>HR za OS (95% CI)</b>
Kategorija niskog rizika	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Kategorija umjerenog rizika	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Kategorija visokog rizika	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
<b>PFS</b>	<b>Medijan (95% CI), mjeseci</b>		<b>HR za PFS (95% CI)</b>
Kategorija niskog rizika	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Kategorija umjerenog rizika	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Kategorija visokog rizika	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
<b>Potvrđen ORR</b>	<b>% (95% CI)</b>		<b>Razlika ORR-a, % (95% CI)</b>
Kategorija niskog rizika	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Kategorija umjerenog rizika	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Kategorija visokog rizika	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

\* n (%) za kategorije niskog, umjerenog i visokog rizika za pembrolizumab/aksitinib u odnosu na sunitinib iznosi je: 138 (32%) u odnosu na 131 (31%); 238 (55%) u odnosu na 246 (57%); odnosno 56 (13%) u odnosu na 52 (12%)

#### KEYNOTE-581 (CLEAR): Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije s lenvatinibom u prethodno nelječenih bolesnika s RCC-om

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s lenvatinibom ispitivana je u multicentričnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR), provedenom u 1069 bolesnika s uznapredovalim RCC-om sa svjetlostaničnom komponentom, uključujući druge histološke značajke kao što su sarkomatoidna i papilarna komponenta, liječenih u prvoj liniji. Bolesnici su se uključivali u ispitivanje neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju.

Randomizacija je bila stratificirana prema geografskom području (Sjeverna Amerika naspram Zapadne Europe naspram "ostatka svijeta") i prognostičkim skupinama prema kriterijima Memorijalnog centra za rak Sloan Kettering (engl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, MSKCC) (nizak naspram umjerenog naspram visokog rizika).

Bolesnici su bili randomizirani (1:1:1) u jednu od sljedećih liječenih skupina:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg intravenski svaka 3 tjedna tijekom do 24 mjeseca u kombinaciji s lenvatinibom u dozi od 20 mg peroralno jedanput na dan
- lenvatinib u dozi od 18 mg peroralno jedanput na dan u kombinaciji s everolimusom u dozi od 5 mg peroralno jedanput na dan
- sunitinib u dozi od 50 mg peroralno jedanput na dan tijekom 4 tjedna, nakon čega je slijedila 2-tjedna pauza u liječenju.

Liječenje se nastavilo do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti koju je utvrdio ispitivač i potvrdilo zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Primjena pembrolizumaba i lenvatiniba bila je dopuštena i nakon progresije bolesti definirane kriterijima RECIST ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Liječenje pembrolizumabom trajalo je najviše 24 mjeseca; međutim,

liječenje lenvatinibom moglo se nastaviti i nakon 24 mjeseca. Ocjena statusa tumora provodila se na početku ispitivanja, a zatim svakih 8 tjedana.

U ispitivanoj populaciji (355 bolesnika u skupini liječenoj pembrolizumabom i lenvatinibom i 357 u skupini liječenoj sunitinibom) početne su značajke bile sljedeće: medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 29 do 88 godina); 41% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina; 74% muškaraca; 75% bijelaca, 21% azijata, 1% crnaca i 2% pripadnika drugih rasa; 17% bolesnika imalo je početni KPS 70-80, a njih 83% imalo je KPS 90-100; prema IMDC kriterijima, 33% bolesnika pripadalo je kategoriji niskog rizika, 56% kategoriji umjerenog rizika, a njih 10% kategoriji visokog rizika, dok je prema MSKCC prognostičkim kriterijima 27% bolesnika bilo u skupini niskog rizika, 64% u skupini umjerenog rizika, a njih 9% u skupini visokog rizika. Metastatsku bolest imalo je 99% bolesnika, a lokalno uznapredovalu bolest njih 1%. Česta metastatska sijela u bolesnika bila su pluća (69%), limfni čvorovi (46%) i kosti (26%).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su OS i ORR. Ispitivanje je pokazalo statistički značajna poboljšanja PFS-a (HR: 0,39; 95% CI: 0,32; 0,49; p-vrijednost < 0,0001), OS-a (HR: 0,66; 95% CI: 0,49; 0,88; p-vrijednost 0,0049) i ORR-a (71% [95% CI: 66; 76] u odnosu na 36% [95% CI: 31; 41]; p-vrijednost < 0,0001) u bolesnika randomiziranih za liječenje pembrolizumabom u kombinaciji s lenvatinibom u odnosu na one koji su primali sunitinib u trenutku provedbe unaprijed specificirane interim analize, uz medijan praćenja preživljjenja od 26,5 mjeseci i medijan trajanja liječenja pembrolizumabom i lenvatinibom od 17,0 mjeseci. Primarna analiza OS-a nije bila prilagođena da uzme u obzir sljedeće terapije.

Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR) u trenutku planom ispitivanja specificirane završne analize nakon medijana praćenja od 49,4 mjeseca sažeto su prikazani u Tablici 35 i na Slikama 28 i 29. Rezultati za PFS bili su dosljedni u svim unaprijed specificiranim podskupinama, prognostičkim skupinama prema MSKCC kriterijima i skupinama prema statusu tumorske ekspresije PD-L1. Rezultati za djelotvornost prema prognostičkim skupinama na temelju MSKCC kriterija sažeto su prikazani u Tablici 36.

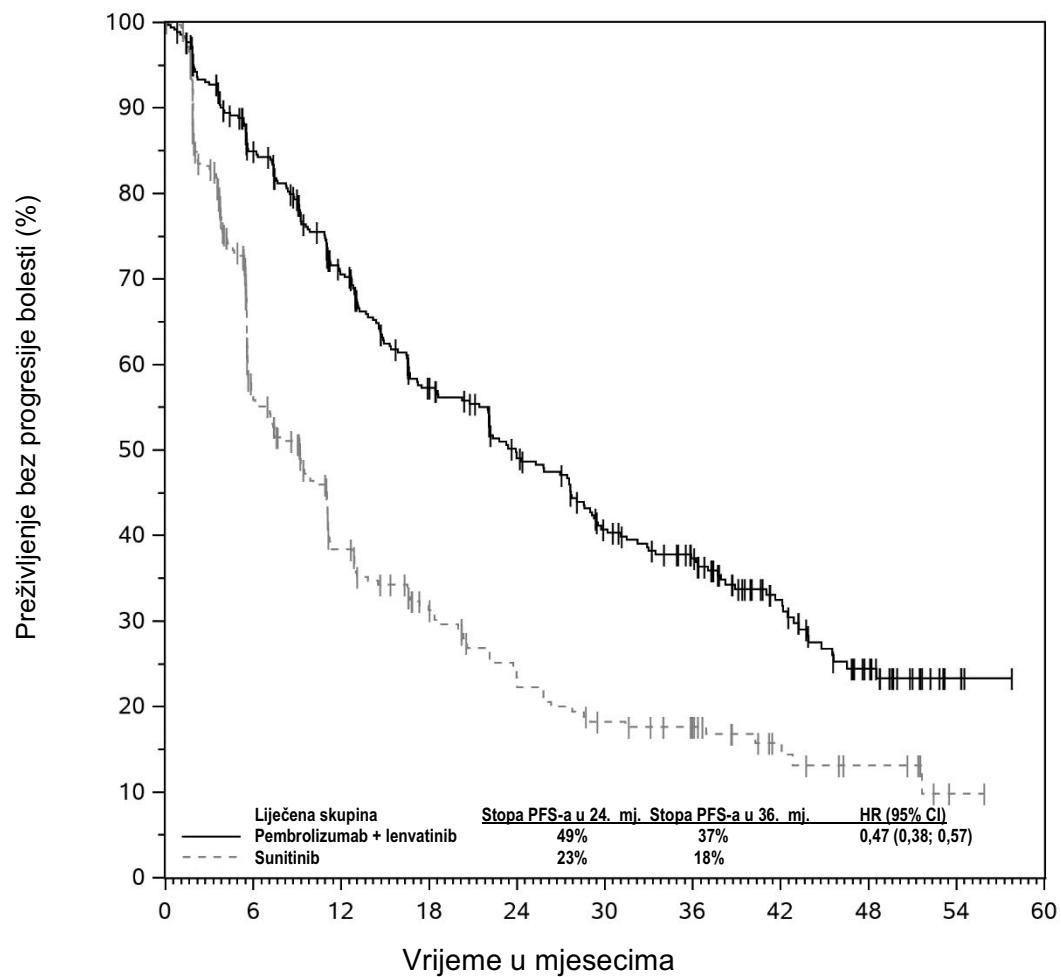
**Tablica 35: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR)**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna i lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
<b>PFS*</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	207 (58%)	214 (60%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-vrijednost‡	< 0,0001	
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	149 (42%)	159 (45%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	53,7 (48,7; ND)	54,3 (40,9; ND)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-vrijednost‡	0,0424	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ % (95% CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Potpun odgovor	18%	5%
Djelomičan odgovor	53%	32%
p-vrijednost¶	< 0,0001	
<b>Trajanje odgovora#</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

- \* Primarna analiza PFS-a uključivala je cenzuriranje za novu protutumorsku terapiju. Rezultati za PFS s cenzuriranjem i bez cenzuriranja za novu protutumorsku terapiju bili su dosljedni.
- † Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda
- ‡ Nominalna p-vrijednost, dvostrana, na temelju stratificiranog log-rang testa
- § Odgovor: najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpuni ili djelomični odgovor
- ¶ Nominalna dvostrana p-vrijednosti na temelju stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa. U ranijoj unaprijed određenoj završnoj analizi ORR-a (uz medijan praćenja od 17,3 mjeseca) postignuta je statistički značajna superiornost za ORR uz pembrolizumab plus lenvatinib u odnosu na sunitinib (omjer izgleda: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], p-vrijednosti < 0,0001).
- # Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru
- ND = nije dosegнуto

Završna analiza OS-a nije bila prilagođena da uzme u obzir sljedeće terapije, a 195/357 (54,6%) bolesnika u skupini koja je primala sunitinib te 56/355 (15,8%) bolesnika u skupini koja je primala pembrolizumab i lenvatinib naknadno je liječeno inhibitorom PD-1/PD-L1.

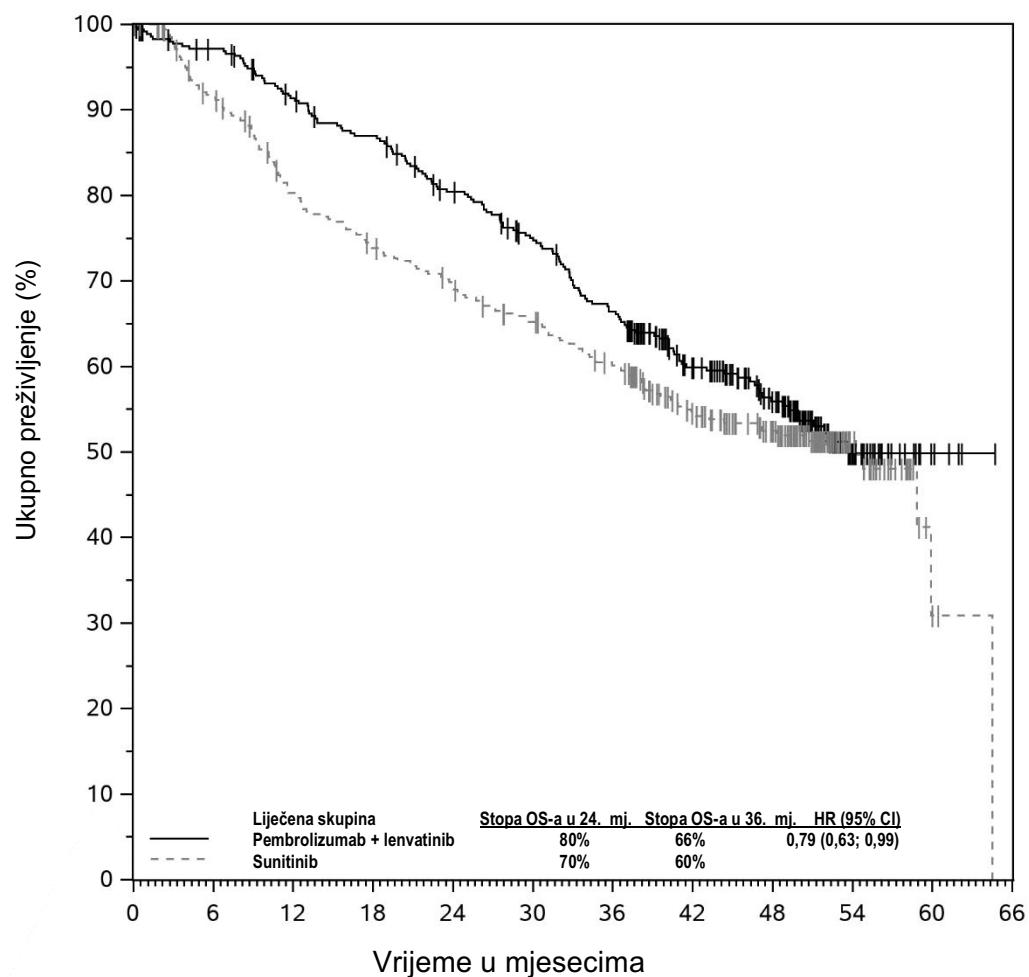
**Slika 28: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR)**



Broj bolesnika pod rizikom

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

**Slika 29: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR)**



Ispitivanje KEYNOTE-581 (CLEAR) nije imalo statističku snagu za ocjenu djelotvornosti u pojedinačnim podskupinama.

Analize podskupina provedene su u prognostičkim skupinama na temelju MSKCC kriterija. Tablica 36 sažeto prikazuje mjere ishoda za djelotvornost u prognostičkim skupinama na temelju MSKCC kriterija prema završnoj analizi OS-a nakon medijana praćenja od 49,4 mjeseca.

**Tablica 36: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-581 (CLEAR) prema prognostičkim skupinama na temelju MSKCC kriterija**

	Pembrolizumab + lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + lenvatinib naspram sunitiniba
	Broj bolesnika	Broj dogadaja	Broj bolesnika	Broj dogadaja	
<b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva*</b>					<b>HR za PFS (95% CI)</b>
Skupina niskog rizika	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Skupina umjerenog rizika	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Skupina visokog rizika	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
<b>Ukupno preživljenje (OS)*</b>					<b>HR za OS (95% CI)</b>
Skupina niskog rizika	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Skupina umjerenog rizika	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Skupina visokog rizika	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

\* Medijan praćenja: 49,4 mjeseca (završni datum prikupljanja podataka 31. srpnja 2022.)

#### KEYNOTE-B61: Otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom

Dostupni su dodatni podaci iz ispitivanja KEYNOTE-B61, otvorenog ispitivanja faze II sa samo jednom skupinom, u kojem se pembrolizumab (400 mg svakih 6 tjedana) u kombinaciji s lenvatinibom (20 mg jedanput na dan) ispitivao u prvoj liniji liječenja bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim RCC-om nesvjetlostaničnog histološkog tipa (n=158), uključujući papilarni (59%), kromofobni (18%), s translokacijom (4%), medularni (1%), neklasificirani (13%) i drugi podtip (6%). ORR je iznosio 50,6% (95% CI: 42,6; 58,7), a medijan trajanja odgovora 19,5 mjeseci (95% CI: 15,3; ND).

#### KEYNOTE-564: Placebom kontrolirano ispitivanje adjuvantnog liječenja bolesnika podvrgnutih resekciji RCC-a

Djelotvornost pembrolizumaba kao adjuvantne terapije za RCC ispitivana je u ispitivanju KEYNOTE-564, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u 994 bolesnika s povećanim rizikom od recidiva, koji se definirao kao umjерeno visok ili visok rizik ili stadij M1 bez znakova bolesti (engl. *no evidence of disease*, NED). Kategorija umjерeno visokog rizika uključivala je: stadij pT2 i gradus 4 ili sarkomatoidne značajke; stadij pT3 i bilo koji gradus bez zahvaćenosti limfnih čvorova (N0) ili udaljenih metastaza (M0). Kategorija visokog rizika uključivala je: stadij pT4, bilo koji gradus, N0 i M0; bilo koji stadij pT, bilo koji gradus uz zahvaćenost limfnih čvorova i M0. Kategorija M1 NED uključivala je bolesnike s metastatskom bolešću koji su bili podvrgnuti potpunoj resekciji primarnih i metastatskih lezija. Kod bolesnika je morala biti učinjena djelomična nefroprotektivna ili radikalna potpuna nefrektomija (te potpuna resekcija solidnih, izoliranih metastatskih lezija mekog tkiva u sudionika sa stadijem M1 NED) uz negativne resekcjske rubove  $\geq 4$  tjedna prije probira. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtjevalo imunosupresiju. Bolesnici s RCC-om sa svjetlostaničnom komponentom bili su randomizirani (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna (n=496) ili placebo (n=498) tijekom najviše godinu dana, do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana prema metastatskom statusu (M0, M1 NED), a skupina sa statusom M0 dodatno je stratificirana prema funkcionalnom ECOG statusu (0, 1) i geografskom području (SAD, ostalo). Počevši od randomizacije, oslikavanja su se provodila svakih 12 tjedana tijekom prve 2 godine, zatim svakih 16 tjedana od 3. do 5. godine, a nakon toga svaka 24 tjedna godišnje.

Početne značajke među 994 bolesnika bile su sljedeće: medijan dobi od 60 godina (raspon: 25 – 84), 33% bilo je u dobi od 65 ili više godina, 71% muškaraca te 85% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 15% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1. Njih 94% imalo je N0; 83% nije imalo sarkomatoidne značajke; 86% imalo je stadij pT2 i gradus 4 ili sarkomatoidne značajke ili stadij pT3;

8% imalo je stadij pT4 ili zahvaćenost limfnih čvorova; a 6% imalo je stadij M1 NED. Početne i demografske značajke u načelu su bile usporedive između skupine koja je primala pembrolizumab i one koja je primala placebo.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez znakova bolesti (DFS) prema ocjeni ispitičača. Ključna sekundarna mjera ishoda bio je OS. U unaprijed specificiranoj interim analizi nakon medijana praćenja od 23,9 mjeseci, ispitanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje DFS-a (HR: 0,68; 95% CI: 0,53; 0,87; p-vrijednost = 0,0010) u bolesnika randomiziranih za liječenje pembrolizumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Ažurirani rezultati za djelotvornost nakon medijana praćenja od 29,7 mjeseci sažeto su prikazani u Tablici 37 i na Slici 30.

**Tablica 37: Rezultati za djelotvornost u ispitanju KEYNOTE-564**

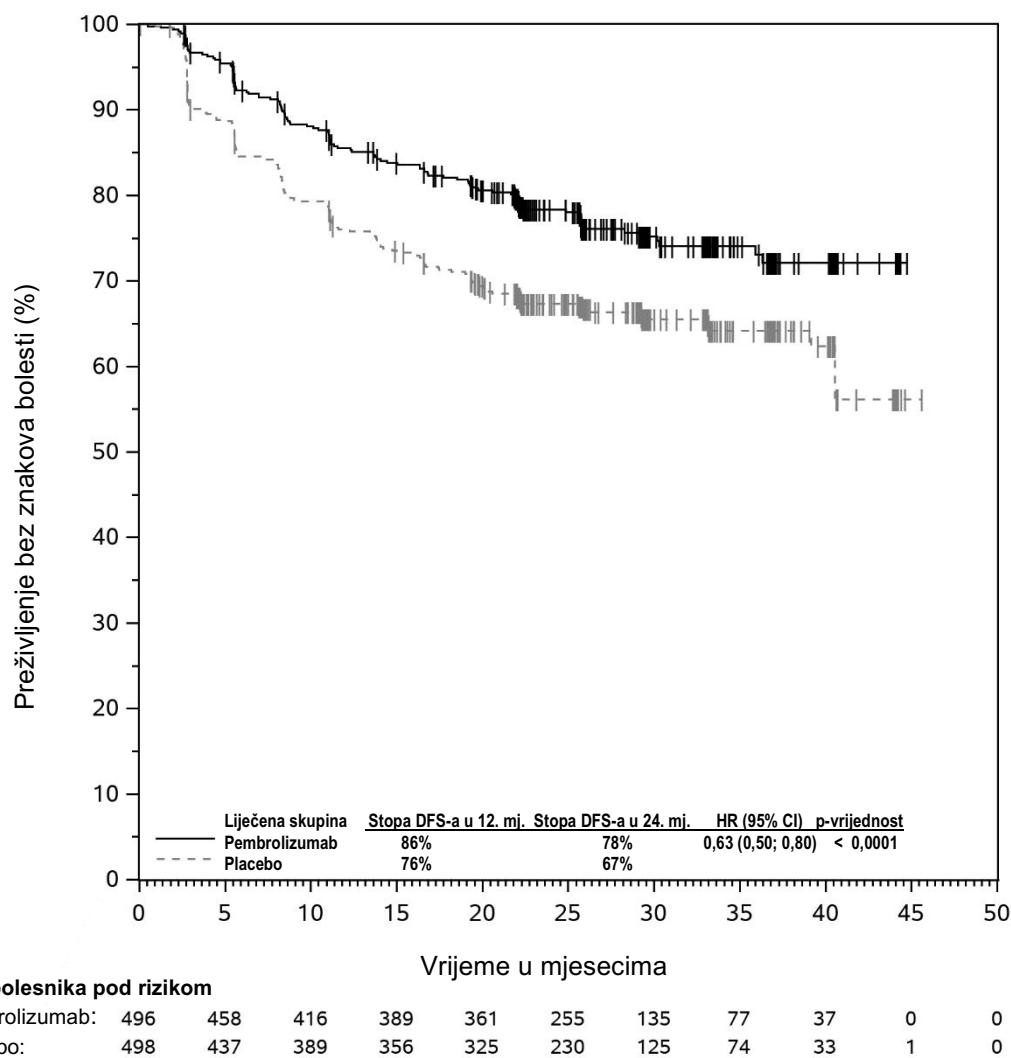
Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=496	Placebo n=498
<b>DFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	114 (23%)	169 (34%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	ND	ND
Omjer hazarda* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	
p-vrijednost†	< 0,0001	

\* Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

† Nominalna p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa

ND = nije dosegнуto

**Slika 30: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez znakova bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-564 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



U vrijeme provođenja ažurirane analize omjer hazarda za DFS (95% CI) iznosio je 0,68 (0,52; 0,89) u podskupini bolesnika sa stadijem M0 i umjereno visokim rizikom od recidiva, 0,60 (0,33; 1,10) u podskupini bolesnika sa stadijem M0 i visokim rizikom od recidiva te 0,28 (0,12; 0,66) u podskupini bolesnika sa stadijem M1 NED. Rezultati za OS još nisu bili zreli uz 23 smrtna slučaja među 469 bolesnika u skupini liječenoj pembrolizumabom i 43 smrtna slučaja među 498 bolesnika u skupini koja je primala placebo.

#### MSI-H ili dMMR karcinomi

#### Kolorektalni karcinom

#### KEYNOTE-177: Kontrolirano ispitivanje u bolesnika s MSI-H ili dMMR CRC-om koji prethodno nisu primali terapiju za metastatsku bolest

Djelotvornost pembrolizumaba ispitivana je u ispitivanju KEYNOTE-177, multicentričnom, randomiziranom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika s prethodno neliječenim metastatskim MSI-H ili dMMR CRC-om. Status tumora određen je lokalno uporabom testa lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) za MSI ili ICH pretrage za MMR (opravak pogrešno spojenih baza). Bolesnici s autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju nisu bili pogodni.

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje pembrolizumaba u dozi od 200 mg intravenski svaka 3 tjedna ili bilo kojeg od sljedećih kemoterapijskih protokola prema izboru ispitivača, koji su primjenjivani intravenski svaka 2 tjedna:

- mFOLFOX6 (oksaliplatin, leukovorin i FU) ili mFOLFOX6 u kombinaciji s ili bevacizumabom ili cetuksimabom: oksaliplatin  $85 \text{ mg/m}^2$ , leukovorin  $400 \text{ mg/m}^2$  (ili levoleukovorin  $200 \text{ mg/m}^2$ ), i FU  $400 \text{ mg/m}^2$  bolus 1. dana, onda FU  $2400 \text{ mg/m}^2$  kroz 46-48 sati. Bevacizumab  $5 \text{ mg/kg}$  TT 1. dana ili cetuksimab  $400 \text{ mg/m}^2$  prvom infuzijom, onda  $250 \text{ mg/m}^2$  tjedno.
- FOLFIRI (irinotekan, leukovorin i FU) ili FOLFIRI u kombinaciji s ili bevacizumabom ili cetuksimabom: irinotekan  $180 \text{ mg/m}^2$ , leukovorin  $400 \text{ mg/m}^2$  (ili levoleukovorin  $200 \text{ mg/m}^2$ ), i FU  $400 \text{ mg/m}^2$  bolus 1. dana, onda FU  $2400 \text{ mg/m}^2$  kroz 46-48 sati. Bevacizumab  $5 \text{ mg/kg}$  TT 1. dana ili cetuksimab  $400 \text{ mg/m}^2$  prvom infuzijom, onda  $250 \text{ mg/m}^2$  tjedno.

Liječenje pembrolizumabom nastavilo se do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdio ispitivač ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnike lijećene pembrolizumabom bez progresije bolesti moglo se liječiti do najviše 24 mjeseca. Procjena statusa tumora provodila se svakih 9 tjedana. Bolesnicima randomiziranim za kemoterapiju koji su doživjeli progresiju bolesti ponuđeno je liječenje pembrolizumabom.

Ukupno je 307 bolesnika bilo uključeno i randomizirano za primanje pembrolizumaba ( $n=153$ ) ili kemoterapije ( $n=154$ ). Početne značajke tih bolesnika bile su sljedeće: medijan dobi 63 godine (raspon: 24-93), a 47% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina; 50% muškaraca; 75% bijelaca i 16% azijata; 52% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 48% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1. Status mutacije: 25% s mutacijom BRAF V600E, 24% s mutacijom KRAS/NRAS. Od 143 bolesnika koji su primali kemoterapiju, 56% je primalo mFOLFOX6 u kombinaciji s ili bez bevacizumaba ili cetuksimaba, a 44% je primalo FOLFIRI u kombinaciji s ili bez bevacizumaba ili cetuksimaba.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST i OS. Sekundarne mjere ishoda bile su ORR i trajanje odgovora. U unaprijed specificiranoj završnoj analizi PFS-a ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a (HR: 0,60; 95% CI: 0,45; 0,80; p-vrijednost: 0,0002) u bolesnika randomiziranih za primanje pembrolizumaba u odnosu na one koji su primali kemoterapiju. Nije opažena statistički značajna razlika između pembrolizumaba i kemoterapije u završnoj analizi OS-a, u kojoj je 60% bolesnika koji su bili randomizirani za primanje kemoterapije naknadno prešlo na liječenje inhibitorima PD-1/PD-L1, uključujući pembrolizumab. Tablica 38 sažeto prikazuje ključne mjere za djelotvornost, a Slike 31 i 32 ažurirane Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS na temelju završne analize s medijanom praćenja od 38,1 mjesec (raspon: 0,2 do 58,7 mjeseci).

**Tablica 38: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-177**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna n=153	Kemoterapija n=154
<b>PFS*</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	86 (56%)	117 (76%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Omjer hazarda† (95% CI)		0,59 (0,45; 0,79)
p-vrijednost‡		0,0001
<b>OS§</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	62 (41%)	78 (51%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	Nije dosegnut (49,2; nije dosegnut)	36,7 (27,6; nije dosegnut)
Omjer hazarda† (95% CI)		0,74 (0,53; 1,03)
p-vrijednost§		0,0359
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR % (95% CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Potpun odgovor	13%	4%
Djelomičan odgovor	32%	29%
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	Nije dosegnut (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% s trajanjem odgovora ≥ 24 mjeseca¶	84%	34%

\* Uz dodatnih 12 mjeseci praćenja nakon unaprijed specificirane završne analize PFS-a.

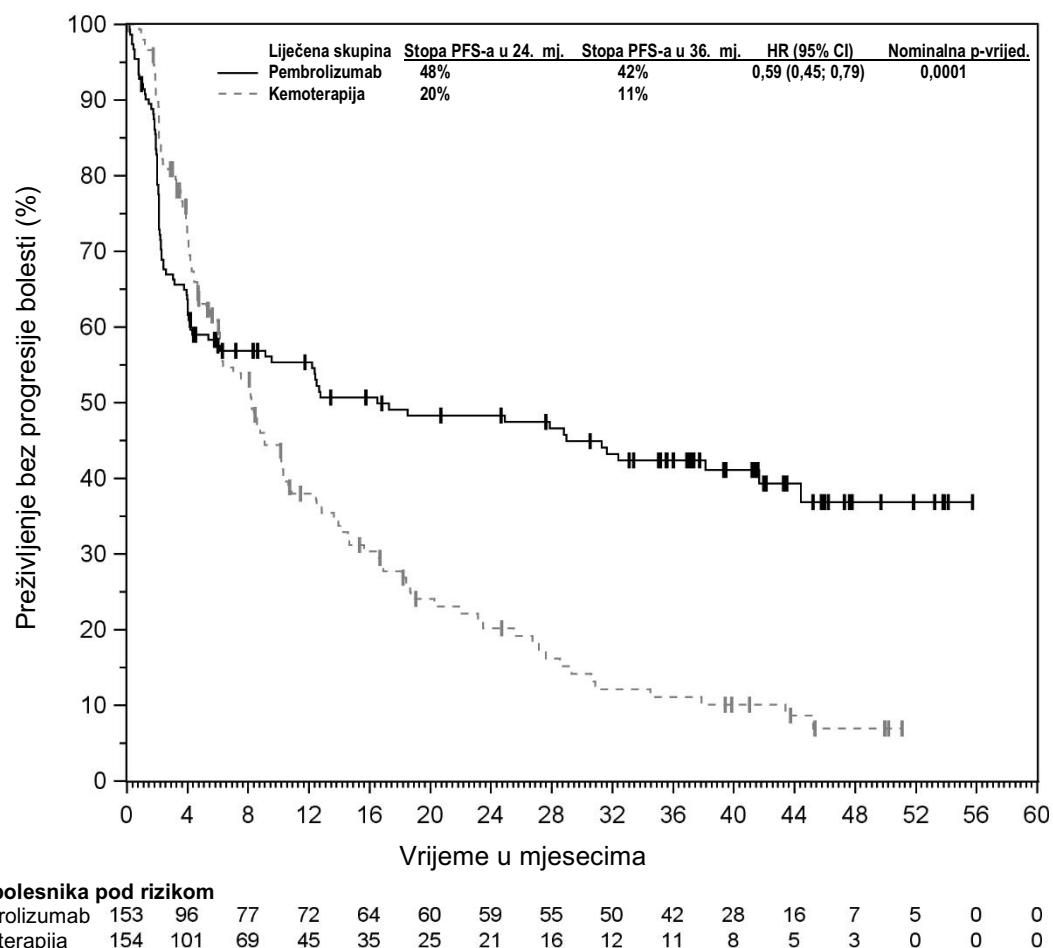
† Na temelju Coxovog regresijskog modela

‡ p-vrijednost je nominalna

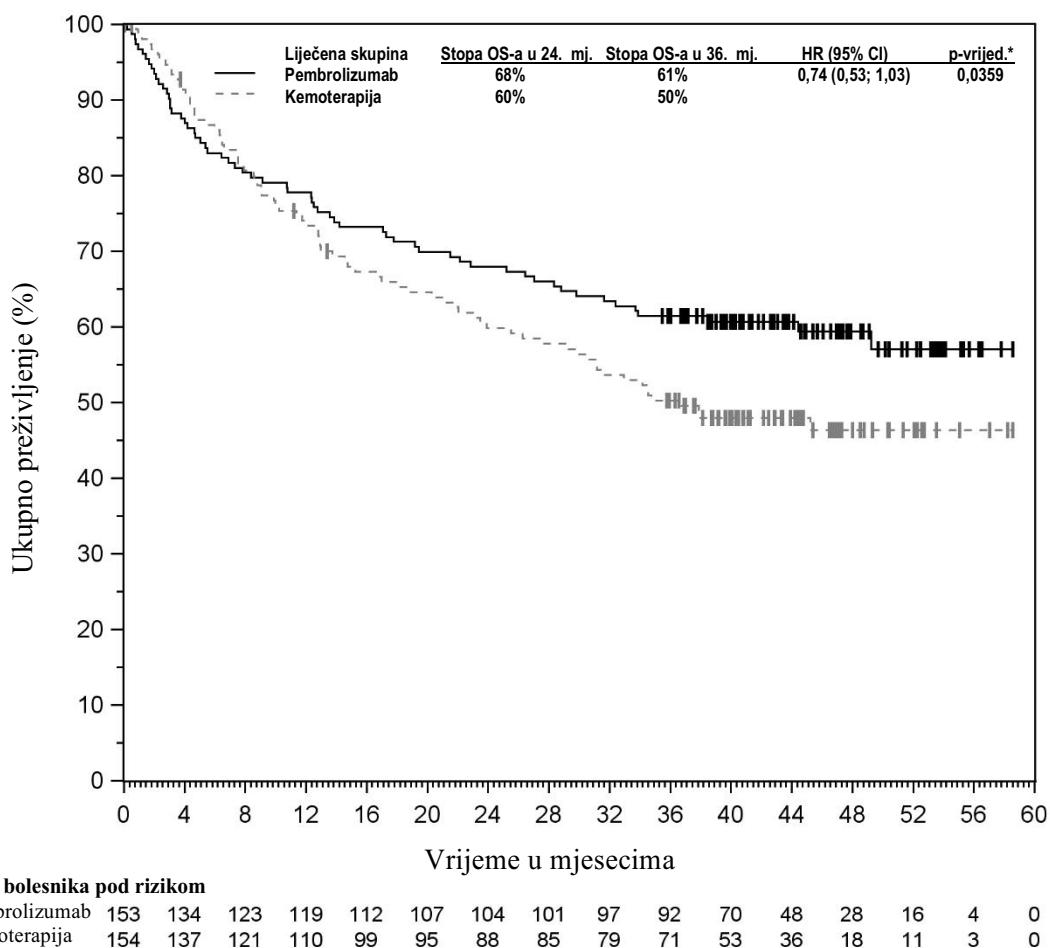
§ Nije statistički značajno nakon prilagodbe za multiplicitet

¶ Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

**Slika 31: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-177 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**Slika 32: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-177 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



\* Nije statistički značajno nakon prilagodbe za multiplicitet

**KEYNOTE-164: Otvoreno ispitivanje u bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim MSI-H ili dMMR CRC-om koji su primili prethodnu terapiju**

Djelotvornost pembrolizumaba ispitivala se u ispitivanju KEYNOTE-164, multicentričnom, nerandomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II s više kohorti, provedenom u bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim MSI-H ili dMMR CRC-om koji je uznapredovao nakon prethodne terapije temeljene na fluoropirimidinu u kombinaciji s irinotekanom i/ili oksaliplatinom.

Bolesnici su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Klinički stabilnim bolesnicima koji su pokazivali početne znakove progresije bolesti bilo je dopušteno nastaviti liječenje do potvrde progresije bolesti. Bolesnici bez progresije bolesti primali su liječenje do 24 mjeseca (do 35 ciklusa). Procjena statusa tumora provodila se svakih 9 tjedana.

Početne značajke među 124 bolesnika uključena u ispitivanje KEYNOTE-164 bile su sljedeće: medijan dobi 56 godina (35% u dobi od 65 ili više godina); 56% muškaraca; 68% bijelaca i 27% Azijaca; 41% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i njih 59% s funkcionalnim ECOG statusom 1. Dvanaest posto (12%) bolesnika imalo je mutacije u genu BRAF, a njih 36% mutacije u genu RAS; status mutacija gena BRAF i RAS nije bio utvrđen u 39% odnosno 34% bolesnika. Devedeset i sedam posto (97%) bolesnika imalo je bolest stadija M1, a 3% bolest stadija M0 (lokalno uznapredovala, neresektabilna). Sedamdeset i šest posto (76%) bolesnika primilo je 2 ili više prethodnih linija liječenja.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je ORR prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su trajanje odgovora, PFS i OS. Medijan praćenja iznosio je 37,3 mjeseca (raspon: 0,1 - 65,2). Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 39.

**Tablica 39: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-164**

Mjera ishoda	n=124
<b>Stopa objektivnog odgovora*</b>	
ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)
Potpun odgovor	10%
Djelomičan odgovor	24%
<b>Trajanje odgovora*</b>	
Medijan u mjesecima (raspon)	ND (4,4; 58,5+)
% s trajanjem odgovora $\geq$ 36 mjeseci #	92%

\* Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom

# Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

+ Označava da nije došlo do progresije bolesti do trenutka posljednje procjene bolesti

ND = nije dosegnuto

Objektivni odgovori opaženi su neovisno o statusu mutacija u genu BRAF ili RAS.

#### Drugi karcinomi osim kolorektalnog karcinoma

KEYNOTE-158: Otvoreno ispitivanje u bolesnika s nerezektabilnim ili metastatskim MSI-H ili dMMR karcinomom endometrija, želuca, tankog crijeva ili žučnog mjehura i vodova koji su primili prethodnu terapiju

Djelotvornost pembrolizumaba ispitivala se u 355 bolesnika s nerezektabilnim ili metastatskim MSI-H ili dMMR solidnim tumorima osim CRC-a uključenih u multicentrično, nerandomizirano, otvoreno ispitivanje faze II (KEYNOTE-158), uključujući bolesnike s karcinomom endometrija, želuca, tankog crijeva ili žučnog mjehura i vodova. Status tumora određen je prospektivno uporabom PCR testa za MSI odnosno IHC pretrage za MMR.

Bolesnici su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Klinički stabilnim bolesnicima koji su pokazivali početne znakove progresije bolesti bilo je dopušteno nastaviti liječenje do potvrde progresije bolesti. Bolesnici bez progresije bolesti primali su liječenje do 24 mjeseca (do 35 ciklusa). Procjena statusa tumora provodila se svakih 9 tjedana tijekom prve godine, a zatim svakih 12 tjedana.

Početne značajke među 83 bolesnice s karcinomom endometrija bile su sljedeće: medijan dobi 64 godine (raspon: 42 - 86), uz 46% u dobi od 65 ili više godina; 84% bjelkinja, 6% Azijki i 4% crninja; te funkcionalni ECOG status 0 (46%) ili 1 (54%). Devedeset i osam posto (98%) bolesnica imalo je bolest stadija M1, a 2% bolest stadija M0. Četrdeset i sedam posto (47%) bolesnica primilo je 2 ili više prethodnih linija liječenja.

Početne značajke kod 51 bolesnika s karcinomom želuca bile su sljedeće: medijan dobi 67 godina (raspon: 41 - 89), uz 57% u dobi od 65 ili više godina; 65% muškaraca; 63% bijelaca, 28% Azijaca; te funkcionalni ECOG status 0 (45%) i 1 (55%). Svi su bolesnici imali bolest stadija M1. Četrdeset i pet posto (45%) bolesnika primilo je 2 ili više prethodnih linija liječenja.

Početne značajke među 27 bolesnika s karcinomom tankog crijeva bile su sljedeće: medijan dobi 58 godina (raspon: 21 - 77), uz 33% u dobi od 65 ili više godina; 63% muškaraca; 81% bijelaca, 11% Azijaca; te funkcionalni ECOG status 0 (56%) i 1 (44%). Devedeset i šest posto (96%) bolesnika imalo je bolest stadija M1, a 4% bolest stadija M0. Trideset i sedam posto (37%) bolesnika primilo je 2 ili više prethodnih linija liječenja. Histološki tip tumora u svih je bolesnika bio adenokarcinom.

Početne značajke među 22 bolesnika s karcinomom žučnog mjeđura i vodova bile su sljedeće: medijan dobi 61 godina (raspon: 40 - 77), uz 41% u dobi od 65 ili više godina; 73% muškaraca; 91% bijelaca, 9% Azijaca; funkcionalni ECOG status 0 (45%) i 1 (55%). Osamdeset i dva posto (82%) bolesnika imalo je bolest stadija M1, a 18% bolest stadija M0. Četrdeset i jedan posto (41%) bolesnika primilo je 2 ili više prethodnih linija liječenja.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je ORR prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su trajanje odgovora, PFS i OS. Medijan praćenja iznosio je 21,9 mjeseci (raspon: 1,5 - 64,0) za karcinom endometrija, 13,9 mjeseci (raspon: 1,1 - 66,9) za karcinom želuca, 29,1 mjesec (4,2 - 67,7) za karcinom tankog crijeva te 19,4 mjeseca (raspon: 1,1 - 60,8) za karcinom žučnog mjeđura i vodova. Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 40.

**Tablica 40: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-158**

Mjera ishoda	Karcinom endometrija n=83	Karcinom želuca n=51	Karcinom tankog crijeva n=27	Karcinom žučnog mjeđura i vodova n=22
<b>Stopa objektivnog odgovora*</b>				
ORR % (95% CI)	51% (39,4; 61,8)	37% (24,1; 51,9)	56% (35,3; 74,5)	41% (20,7; 63,6)
Potpun odgovor	16%	14%	15%	14%
Djelomičan odgovor	35%	24%	41%	27%
<b>Trajanje odgovora*</b>				
Medijan u mjesecima (raspon)	ND (2,9; 60,4+)	ND (6,2; 63,0+)	ND (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
% s trajanjem odgovora $\geq$ 12 mjeseci #	85%	90%	93%	89%
% s trajanjem odgovora $\geq$ 36 mjeseci #	60%	81%	73%	42%

\* Na temelju bolesnika s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom

# Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

+ Označava da nije došlo do progresije bolesti do trenutka posljednje procjene bolesti

ND = nije dosegnut

### Karcinom jednjaka

#### KEYNOTE-590: Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije u prethodno neliječenih bolesnika s karcinomom jednjaka

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom ispitivala se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-590, provedenom u bolesnika s lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim karcinomom jednjaka ili karcinomom gastroezofagealnog spoja (tipa I prema Siewertovoj klasifikaciji). U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjem koje je zahtjevalo imunosupresiju ili potvrđenim HER-2 pozitivnim adenokarcinomom gastroezofagealnog spoja. Randomizacija je bila stratificirana prema histološkim značajkama tumora (karcinom skvamoznih stanica naspram adenokarcinoma), geografskoj regiji (Azija naspram ostatka svijeta) i funkcionalnom ECOG statusu (0 naspram 1).

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u jednu od sljedećih liječenih skupina:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa u kombinaciji s cisplatinom u dozi od 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa tijekom najviše šest ciklusa i 5-FU u dozi od 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. na dan od 1. do 5. dana svakog 3-tjednog ciklusa ili u skladu s lokalnim standardom za primjenu 5-FU.
- placebo 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa u kombinaciji s cisplatinom u dozi od 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa tijekom najviše šest ciklusa i 5-FU u dozi od 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. na dan od 1. do 5. dana svakog 3-tjednog ciklusa ili u skladu s lokalnim standardom za primjenu 5-FU.

Liječenje pembrolizumabom ili kemoterapijom nastavilo se do pojave neprihvatljive toksičnosti, progresije bolesti ili tijekom najviše 24 mjeseca. Ako su bili klinički stabilni, bolesnici randomizirani za primanje pembrolizumaba mogli su nastaviti liječenje i nakon prve progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST sve dok prvi radiološki dokazi progresije bolesti nisu potvrđeni ponovljenim oslikavanjem nakon najmanje 4 tjedna. Procjena statusa tumora provodila se svakih 9 tjedana.

Od 749 bolesnika uključenih u ispitivanje KEYNOTE-590, 383 (51%) bolesnika imala su tumore koji su eksprimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 10$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Početne značajke ta 383 bolesnika bile su sljedeće: medijan dobi 63 godine (raspon: 28 do 89), 41% bolesnika u dobi od 65 ili više godina; 82% muškaraca; 34% bijelaca i 56% Azijaca; 43% bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0 i njih 57% s funkcionalnim ECOG statusom 1. Devedeset i tri posto (93%) bolesnika imalo je bolest stadija M1. Prema histološkom tipu tumora, 75% bolesnika imalo je karcinom skvamoznih stanica, a njih 25% adenokarcinom.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST u bolesnika s karcinomom skvamoznih stanica, bolesnika s CPS-om  $\geq 10$  i svih bolesnika. Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a u svim unaprijed određenim ispitivanim populacijama. U svih je bolesnika randomiziranih za primanje pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na one liječene samo kemoterapijom HR za OS iznosio 0,73 (95% CI: 0,62-0,86), dok je HR za PFS iznosio 0,65 (95% CI: 0,55-0,76). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Tablica 41 sažeto prikazuje ključne mjere ishoda za djelotvornost prema unaprijed određenoj analizi u bolesnika iz ispitivanja KEYNOTE-590 čiji su tumori eksprimirali PD-L1 s CPS-om  $\geq 10$ , koja je provedena nakon medijana praćenja od 13,5 mjeseci (raspon: 0,5 do 32,7 mjeseci). Kaplan-Meierove krivulje za OS i PFS prikazane su na Slikama 33 i 34.

**Tablica 41: Rezultati za djelotvornost pembrolizumaba plus kemoterapije u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  10) iz ispitivanja KEYNOTE-590**

Mjera ishoda	Pembrolizumab Kemoterapija cisplatinom 5-FU n=186	Standardno liječenje* n=197
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Medijan u mjesecima† (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Omjer hazarda‡ (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-vrijednost§	< 0,0001	
<b>PFS¶</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Medijan u mjesecima† (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Omjer hazarda‡ (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-vrijednost§	< 0,0001	
<b>Stopa objektivnog odgovora¶</b>		
ORR§ % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Potpun odgovor	5,9%	2,5%
Djelomičan odgovor	45,2%	24,4%
p-vrijednost#	< 0,0001	
<b>Trajanje odgovora¶,¶</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% bolesnika s trajanjem odgovora $\geq 6$ mjeseci†	80,2%	47,7%
% bolesnika s trajanjem odgovora $\geq 12$ mjeseci†	43,7%	23,2%
% bolesnika s trajanjem odgovora $\geq 18$ mjeseci†	33,4%	10,4%

\* Cisplatin i 5-FU

† Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

‡ Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

§ Jednostrana p-vrijednost na temelju log-rang testa stratificiranog prema geografskoj regiji (Azija naspram ostatka svijeta), histološkom podtipu tumora (adenokarcinom naspram karcinoma skvamoznih stanica) i funkcionalnom ECOG statusu (0 naspram 1)

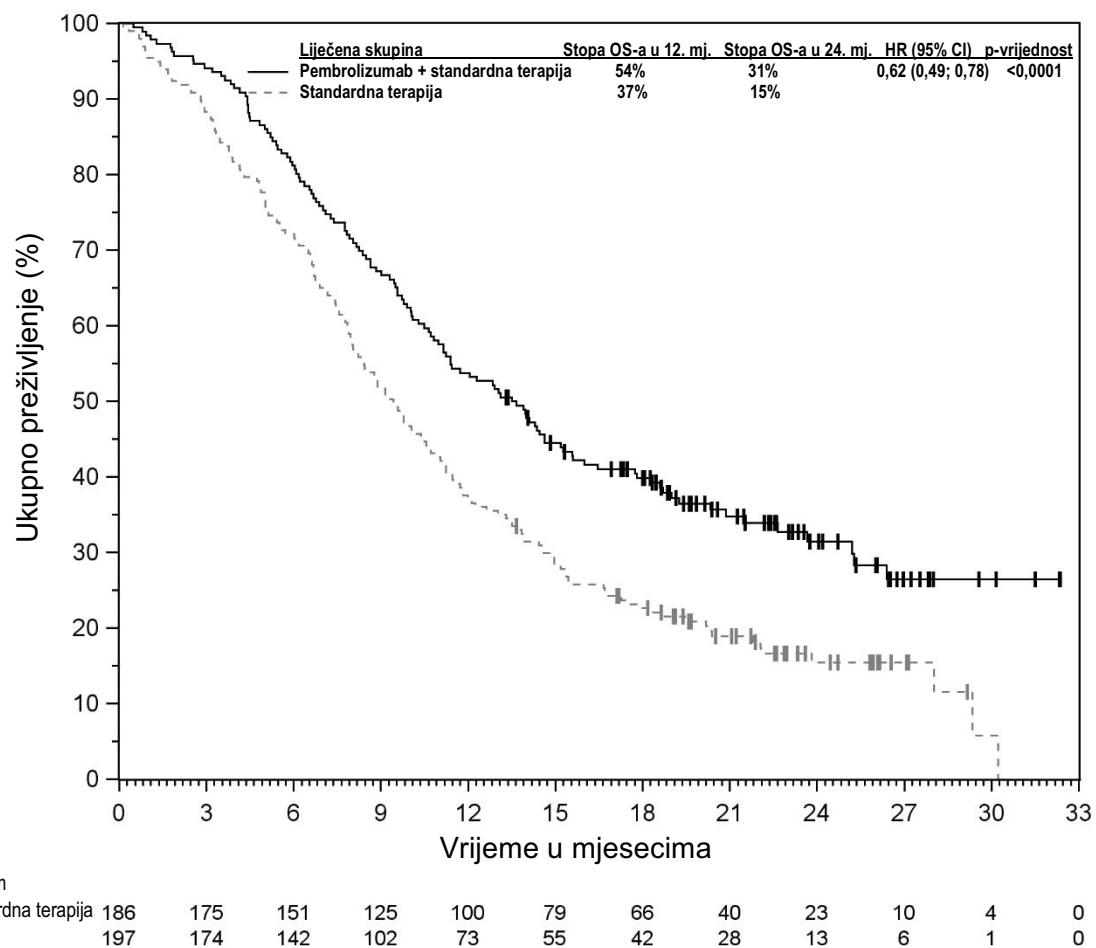
¶ Prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST 1.1

# Jednostrana p-vrijednost za testiranje. H0: razlika u % = 0 naspram H1: razlika u % > 0

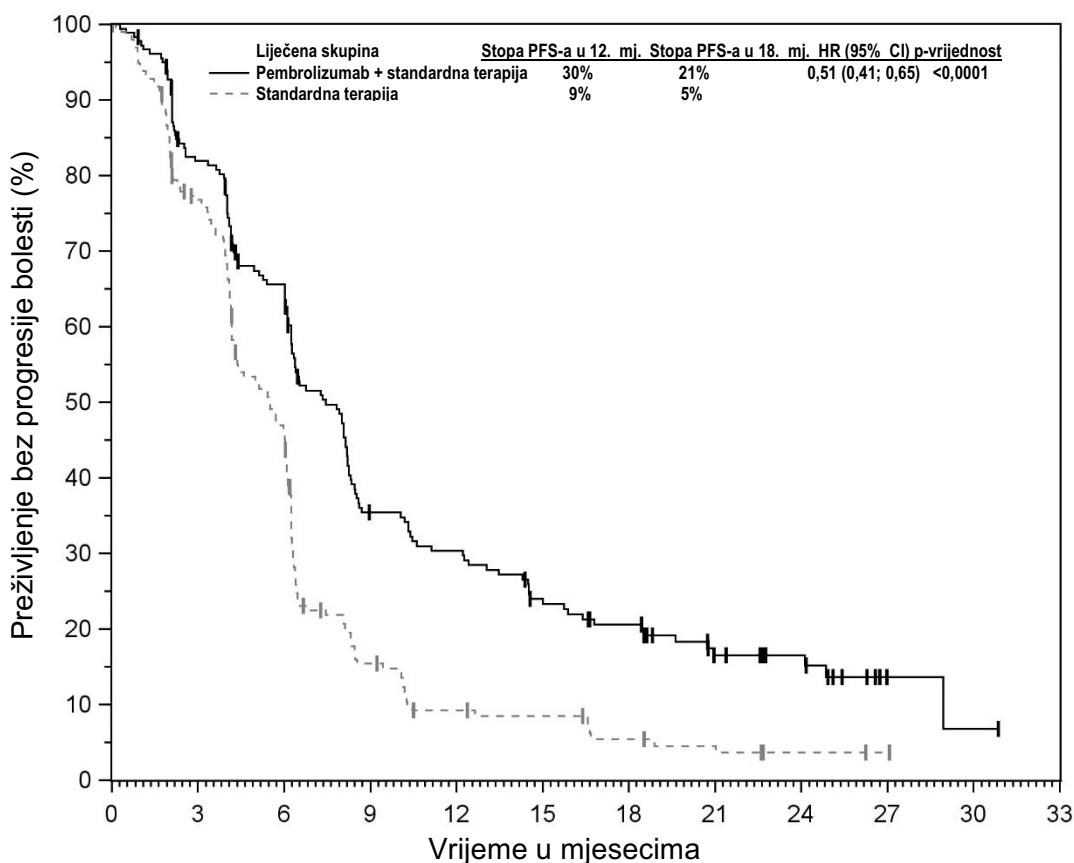
¶ Najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

U ispitivanje KEYNOTE-590 bila su uključena ukupno 32 bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina s ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 10$  (18 u skupinu liječenu pembrolizumabom u kombiniranoj terapiji i 14 u kontrolnu skupinu). Podaci o djelotvornosti pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom u toj su populaciji bolesnika previše ograničeni.

**Slika 33: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenoj skupini u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  10) iz ispitivanja KEYNOTE-590**



**Slika 34: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenoj skupini u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS ≥ 10) iz ispitivanja KEYNOTE-590**



Broj bolesnika pod rizikom	Pembrolizumab + standardna terapija	Standardna terapija
	186	197

#### Trostruko negativan rak dojke

KEYNOTE-522: Kontrolirano ispitivanje neoadjuvantnog i adjuvantnog liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim, upalnim ili ranim trostruko negativnim rakom dojke s visokim rizikom od recidiva

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom za neoadjuvantno liječenje, a zatim u monoterapiji za adjuvantno liječenje nakon kirurškog zahvata ispitivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-522. Ako je to bilo indicirano, bolesnici su prije adjuvantne terapije pembrolizumabom ili placebom ili istodobno s njom primali i adjuvantnu radioterapiju. Glavni uključni kriteriji za ovo ispitivanje bili su lokalno uznapredovali, upalni ili rani TNBC s visokim rizikom od recidiva (tumor promjera > 1 cm, ali ≤ 2 cm i zahvaćenost limfnih čvorova ili tumor promjera > 2 cm neovisno o zahvaćenosti limfnih čvorova), neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja ni bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova (pozitivan naspram negativnog), veličini tumora (T1/T2 naspram T3/T4) i odabranom režimu primjene karboplatina (svaka 3 tjedna naspram svaki tjedan). Bolesnici su bili randomizirani (2:1) za primanje pembrolizumaba ili placebo intravenskom infuzijom:

- Četiri ciklusa neoadjuvantne primjene pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna ili placebo, koji su se primjenjivali 1. dana 1. - 4. ciklusa liječenja u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:

- karboplatinom
  - AUC 5 mg/ml/min svaka 3 tjedna, i to 1. dana 1. - 4. ciklusa liječenja
  - ili AUC 1,5 mg/ml/min svakog tjedna, i to 1., 8. i 15. dana 1. - 4. ciklusa liječenja **i**
- paklitakselom 80 mg/m<sup>2</sup> jedanput tjedno, i to 1., 8. i 15. dana 1. - 4. ciklusa liječenja
- Nakon toga su slijedila dodatna 4 ciklusa neoadjuvantne primjene pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna ili placebo, koji su se primjenjivali 1. dana 5. - 8. ciklusa liječenja u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:
  - dokсорубицином 60 mg/m<sup>2</sup> **ili** епирубицином 90 mg/m<sup>2</sup> svaka 3 tjedna, i to 1. dana 5. - 8. ciklusa liječenja **i**
  - циклофосфамидом 600 mg/m<sup>2</sup> svaka 3 tjedna, i to 1. dana 5. - 8. ciklusa liječenja
- Nakon kirurškog zahvata, adjuvantno je primijenjeno 9 ciklusa pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna ili placebo.

Primjena pembrolizumaba ili placebo nastavila se do završetka liječenja (17 ciklusa), progresije bolesti koja onemogućuje definitivan kirurški zahvat, recidiva bolesti tijekom adjuvantnog liječenja ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Randomizirana su ukupno 1174 bolesnika. Značajke ispitivane populacije bile su sljedeće: medijan dobi 49 godina (raspon: 22 - 80); 11% bolesnika u dobi od 65 ili više godina; 99,9% žene; 64% bijelci; 20% Azijci, 5% crnci i 2% sjevernoamerički Indijanci ili domoroci Aljaske; funkcionalni ECOG status 0 (87%) i 1 (13%); 56% bolesnica bilo je u predmenopauzi, a 44% njih u postmenopauzi; 7% bolesnika imalo je primarni tumor stadija T1, 68% T2, 19% T3, a 7% T4; 49% njih imalo je status zahvaćenosti limfnih čvorova N0, 40% N1, 11% N2, a 0,2% N3; 1,4% bolesnika imalo je upalni rak dojke; 75% bolesnika sveukupno je imalo bolest stadija II, a njih 25% bolest stadija III.

Dvojne primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa patološkog potpunog odgovora (pCR) i preživljjenje bez događaja (EFS). pCR se definirao kao izostanak invazivnog raka u dojci i limfnim čvorovima (ypT0/Tis ypN0), a procjenjivao ga je zaslijepljen lokalni patolog u vrijeme definitivnog kirurškog zahvata. EFS se definirao kao vrijeme od randomizacije do prvog nastupa bilo kojeg od sljedećih događaja: progresije bolesti koja onemogućuje definitivan kirurški zahvat, lokalnog ili udaljenog recidiva bolesti, druge primarne zločudne bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. U ispitivanju je utvrđeno statistički značajno povećanje razlike u stopi pCR-a u trenutku provedbe unaprijed specificirane primarne analize (n=602); stopa pCR-a iznosila je 64,8% (95% CI: 59,9%; 69,5%) u skupini lijećenoj pembrolizumabom i 51,2% (95% CI: 44,1%; 58,3%) u onoj koja je primala placebo te je razlika između liječenja iznosila 13,6% (95% CI: 5,4%; 21,8%; p-vrijednost: 0,00055). U ispitivanju je utvrđeno i statistički značajno poboljšanje stope EFS-a u trenutku unaprijed specificirane analize. Sekundarna mjeru ishoda za djelotvornost bio je OS. U trenutku provedbe analize EFS-a rezultati za OS još nisu bili zreli (45% potrebnog broja događaja za završnu analizu). U trenutku provedbe unaprijed specificirane interim analize medijan trajanja praćenja svih bolesnika iznosio je 37,8 mjeseci (raspon: 2,7 - 48 mjeseci). U Tablici 42 sažeto su prikazane ključne mjeru za djelotvornost iz unaprijed specificiranih analiza. Na Slikama 35 i 36 prikazane su Kaplan-Meierove krivulje EFS-a i OS-a.

**Tablica 42: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-522**

Mjera ishoda	Pembrolizumab plus kemoterapija/pembrolizumab <b>n=669</b>	Placebo plus kemoterapija/placebo <b>n=333</b>
<b>pCR (ypT0/Tis ypN0)*</b>		
Broj bolesnika s pCR-om	428	182
Stopa pCR-a (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Procijenjena razlika između liječenja (%) (95% CI)†		9,2 (2,8; 15,6)
p-vrijednost‡		0,00221
<b>EFS§</b>	<b>n=784</b>	<b>n=390</b>
Broj (%) bolesnika s događajem	123 (15,7%)	93 (23,8%)
24-mjesečna stopa EFS-a (95% CI)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
Omjer hazarda (95% CI)¶		0,63 (0,48; 0,82)
p-vrijednost#		0,00031
<b>OS¶</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	80 (10,2%)	55 (14,1%)
24-mjesečna stopa OS-a (95% CI)	92,3 (90,2; 94,0)	91,0 (87,7; 93,5)
Omjer hazarda (95% CI)¶		0,72 (0,51; 1,02)

\* Na temelju unaprijed specificirane završne analize pCR-a (u odnosu na razinu značajnosti od 0,0028)

† Na temelju Miettinenove i Nurminenove metode stratificirane prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova, veličini tumora i odabranom režimu primjene karboplastina

‡ Jednostrana p-vrijednost za testiranje. H0: razlika u % = 0 naspram H1: razlika u % > 0

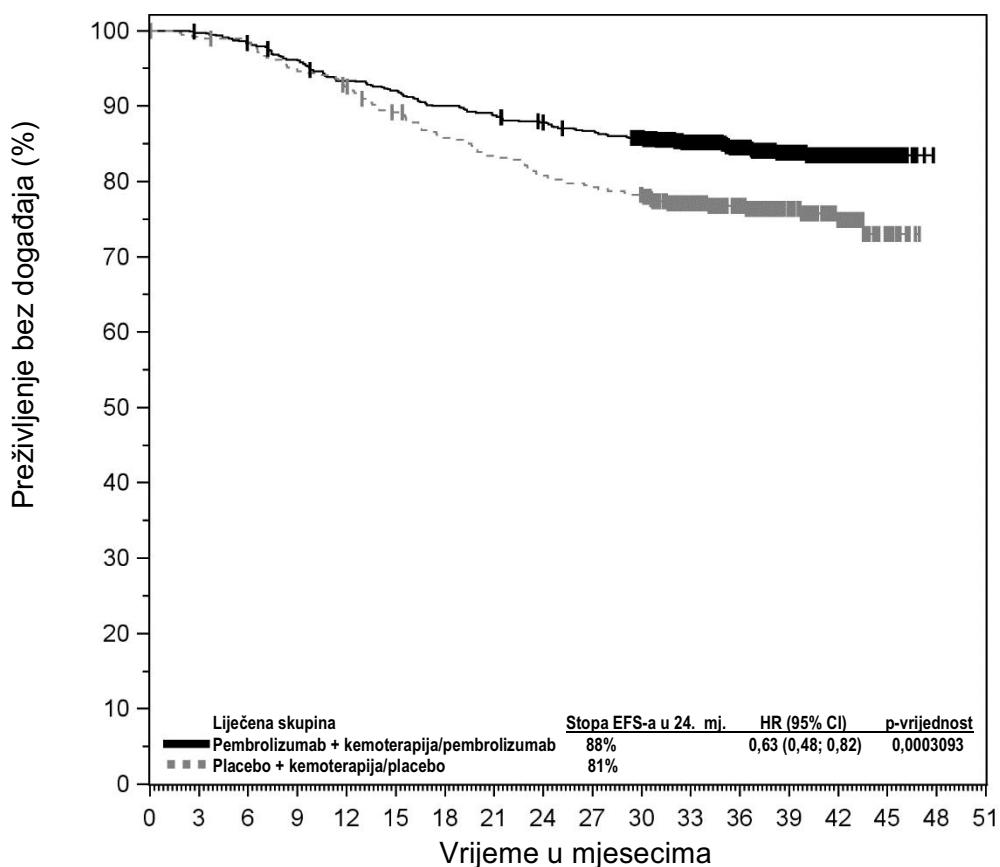
§ Na temelju unaprijed specificirane interim analize EFS-a (u odnosu na razinu značajnosti od 0,0052)

¶ Na temelju Coxovog regresijskog modela uz Efronovu metodu rješavanja višestrukih vrijednosti, s liječenjem kao kovarijatom stratificiranom prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova, veličini tumora i odabranom režimu primjene karboplastina

# Jednostrana p-vrijednost na temelju log-rang testa stratificiranog prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova, veličini tumora i odabranom režimu primjene karboplastina

¤ Rezultati za OS u interim analizi nisu dosegнуli unaprijed specificiranu granicu statističke značajnosti za djelotvornost od 0,00085861.

**Slika 35: Kaplan-Meierova krivulja preživljjenja bez događaja prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-522 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



Broj bolesnika pod rizikom

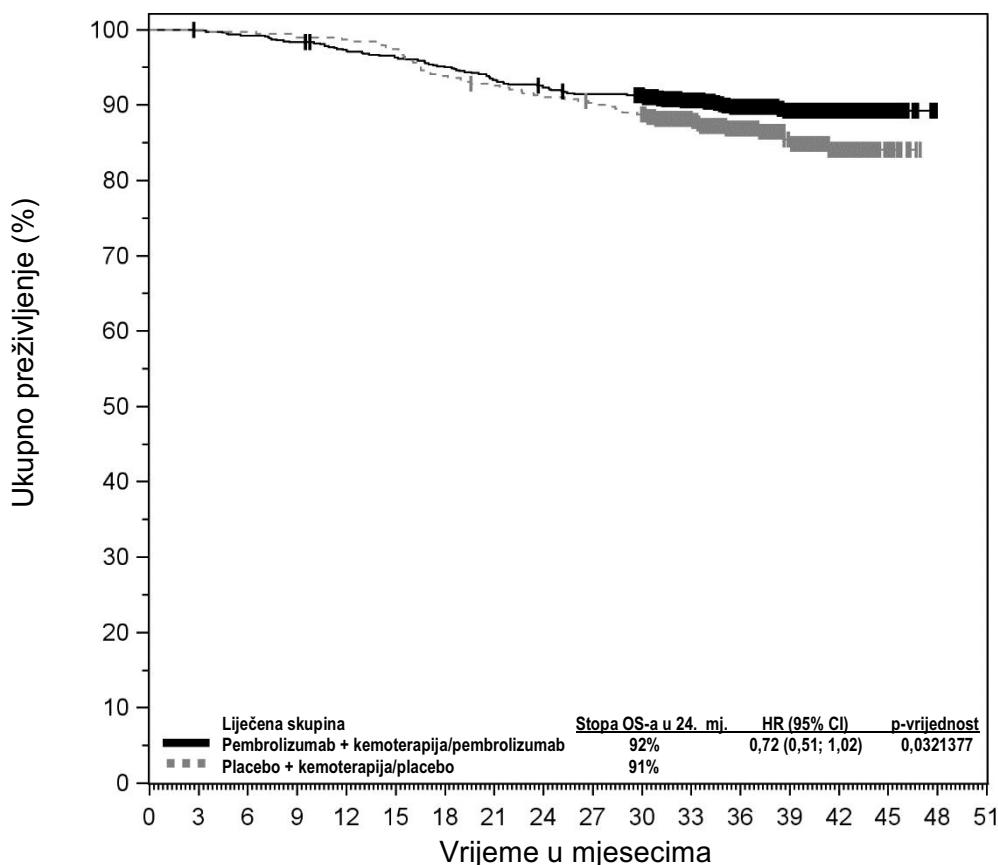
Pembrolizumab + kemoterapija/pembrolizumab:

784 781 769 751 728 718 702 692 681 671 652 551 433 303 165 28 0 0

Placebo + kemoterapija/placebo:

390 386 382 368 358 342 328 319 310 304 297 250 195 140 83 17 0 0

**Slika 36: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljjenja prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-522 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



#### Broj bolesnika pod rizikom

Pembrolizumab + kemoterapija/pembrolizumab:	784 782 777 770 759 752 742 729 720 712 701 586 461 323 178 30 0 0
Placebo + kemoterapija/placebo:	390 390 389 386 385 380 366 360 354 350 343 286 223 157 89 17 0 0

#### KEYNOTE-355: Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije u bolesnika s TNBC-om koji prethodno nisu primili liječenje za metastatsku bolest

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s paklitakselom, nab-paklitakselom ili gemcitabinom i karboplatinom ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-355. Glavni kriteriji za uključivanje u ispitivanje bili su lokalno recidivirajući neresektabilni ili metastatski TNBC, neovisno o tumorskoj ekspresiji PD-L1, i izostanak prethodne primjene kemoterapije za uznapredovalu bolest. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnom autoimunom bolesću kojima je bila potrebna sistemska terapija unutar 2 godine prije liječenja ni bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratificirana prema primijenjenoj kemoterapiji (paklitaksel ili nab-paklitaksel naspram gemcitabina i karboplatina), tumorskoj ekspresiji PD-L1 ( $CPS \geq 1$  naspram  $CPS < 1$ ) i prethodnoj primjeni kemoterapeutika iz iste skupine u neoadjuvantnim uvjetima (da naspram ne). Bolesnici su bili randomizirani (u omjeru 2:1) za primanje jednog od sljedećih protokola putem intravenske infuzije:

- pembrolizumab 200 mg 1. dana svaka 3 tjedna u kombinaciji s nab-paklitakselom  $100 \text{ mg/m}^2$  primijenjenim 1., 8. i 15. dana svakih 28 dana ili paklitakselom  $90 \text{ mg/m}^2$  primijenjenim 1., 8. i 15. dana svakih 28 dana ili gemcitabinom  $1000 \text{ mg/m}^2$  i karboplatinom AUC  $2 \text{ mg/ml/min}$  primijenjenima 1. i 8. dana svakih 21 dan.
- placebo 1. dana svaka 3 tjedna u kombinaciji s nab-paklitakselom  $100 \text{ mg/m}^2$  primijenjenim 1., 8. i 15. dana svakih 28 dana ili paklitakselom  $90 \text{ mg/m}^2$  primijenjenim 1., 8. i 15. dana

svakih 28 dana ili gemitabinom  $1000 \text{ mg/m}^2$  i karboplatinom AUC 2  $\text{mg/ml/min}$  primijenjenima 1. i 8. dana svakih 21 dan.

Primjena pembrolizumaba ili placebo, oba u kombinaciji s kemoterapijom, nastavila se do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdio ispitivač, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Kemoterapija se mogla nastaviti sukladno standardnom liječenju. Primjena pembrolizumaba bila je dopuštena i nakon progresije bolesti prema RECIST kriterijima ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Procjena statusa tumora provodila se u 8., 16. i 24. tjednu, a zatim svakih 9 tjedana tijekom prve godine te svakih 12 tjedana nakon toga.

Među 847 bolesnika randomiziranih u ispitivanje KEYNOTE-355, njih 636 (75%) imalo je tumore koji su eksprimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , a njih 323 (38%) tumore koji su eksprimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 10$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Početne značajke 323 bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 10$  bile su sljedeće: medijan dobi 53 godine (raspon: 22-83), a 20% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina; 100% žene; 69% bjelkinje, 20% azijatkinje i 5% crnkinje; funkcionalni ECOG status 0 (61%) ili 1 (39%); 67% bolesnica bilo je u menopauzi; 3% njih imalo je moždane metastaze u anamnezi, a kod 20% njih je razdoblje bez znakova bolesti trajalo < 12 mjeseci.

Dvojne primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST i OS. Sekundarne mjere ishoda bile su ORR i trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u unaprijed specificiranoj interim analizi (HR: 0,65; 95% CI: 0,49; 0,86; p = 0,0012) te OS-a u završnoj analizi kod bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 10$  randomiziranih u skupinu liječenu pembrolizumabom u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na skupinu koja je primala placebo u kombinaciji s kemoterapijom. Tablica 43 sažeto prikazuje ključne mjere za djelotvornost, a Slike 37 i 38 prikazuju Kaplan-Meierove krivulje PFS-a i OS-a za bolesnike s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 10$  na temelju završne analize uz medijan praćenja od 20,2 mjeseca (raspon: 0,3 do 53,1 mjesec).

**Tablica 43: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 10$  u ispitivanju KEYNOTE-355**

Mjera ishoda	Pembrolizumab i kemoterapija* n=220	Placebo i kemoterapija* n=103
<b>PFS†</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	144 (65%)	81 (79%)
Omjer hazarda‡ (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-vrijednost§	0,0018	
Medijan u mjesecima (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	155 (70%)	84 (82%)
Omjer hazarda‡ (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-vrijednost¶	0,0093	
Medijan u mjesecima (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
<b>Stopa objektivnog odgovora†</b>		
ORR % (95% CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Potpun odgovor	17%	14%
Djelomičan odgovor	35%	27%
<b>Trajanje odgovora†</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% bolesnika s trajanjem odgovora $\geq 6$ mjeseci#	82%	60%
% bolesnika s trajanjem odgovora $\geq 12$ mjeseci#	56%	38%

\* Kemoterapija: paklitaksel, nab-paklitaksel, ili gemcitabin i karboplatin

† Prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST

‡ Na temelju Coxovog regresijskog modela uz Efronovu metodu rješavanja višestrukih vrijednosti, s liječenjem kao kovarijatom stratificiranom prema kemoterapiji primijenjenoj u ispitivanju (taksonaspram gemcitabina i karboplatina) i prethodnom liječenju kemoterapeutikom iz iste skupine u neoadjuvantnim uvjetima (da ili ne)

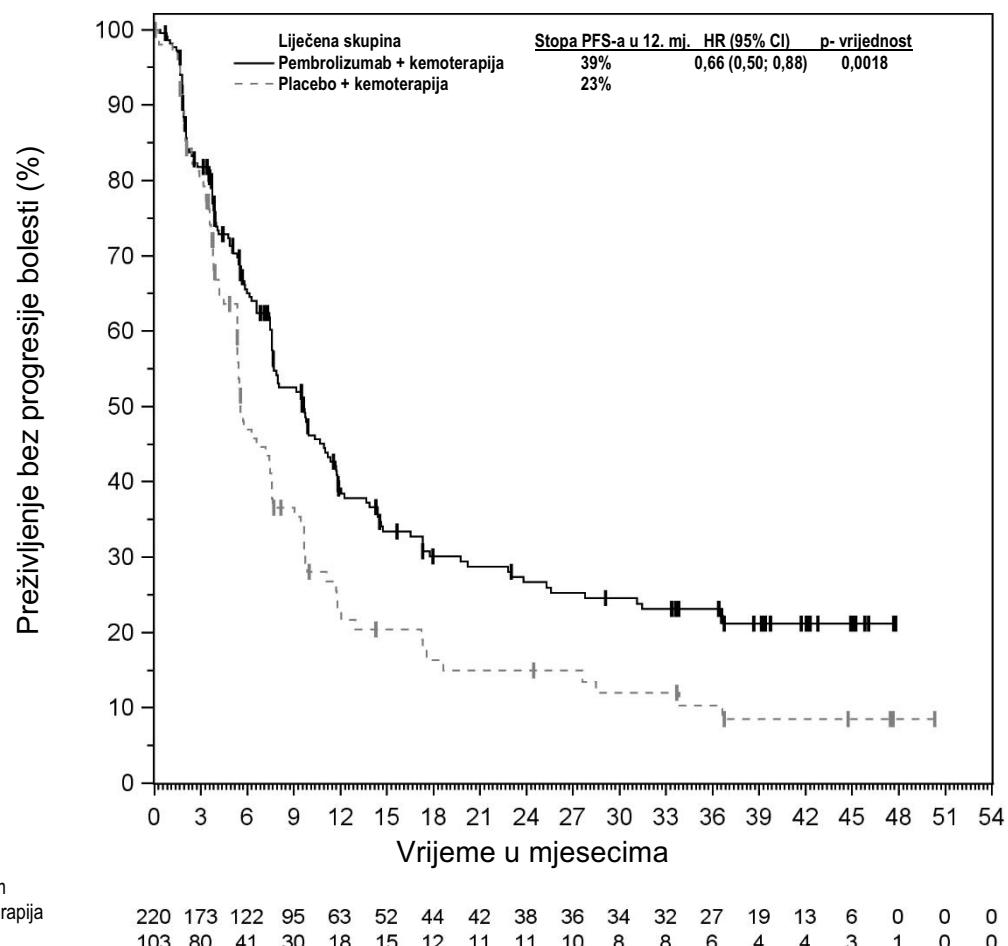
§ Nominalna p-vrijednost na temelju log-rang testa stratificiranog prema kemoterapiji primijenjenoj u ispitivanju (taksonaspram gemcitabina i karboplatina) i prethodnom liječenju kemoterapeutikom iz iste skupine u neoadjuvantnim uvjetima (da ili ne). U unaprijed specificiranoj interim analizi PFS-a (nakon medijana praćenja od 19,2 mjeseca), postignuta je statistički značajna superiornost za PFS uz pembrolizumab/kemoterapiju u odnosu na placebo/ kemoterapiju, p-vrijednost = 0,0012.

¶ Jednostrana p-vrijednost na temelju log-rang testa stratificiranog prema kemoterapiji primijenjenoj u ispitivanju (taksonaspram gemcitabina i karboplatina) i prethodnom liječenju kemoterapeutikom iz iste skupine u neoadjuvantnim uvjetima (da ili ne). Rezultati za OS dostigli su unaprijed specificiranu granicu statističke značajnosti za djelotvornost od 0,0113.

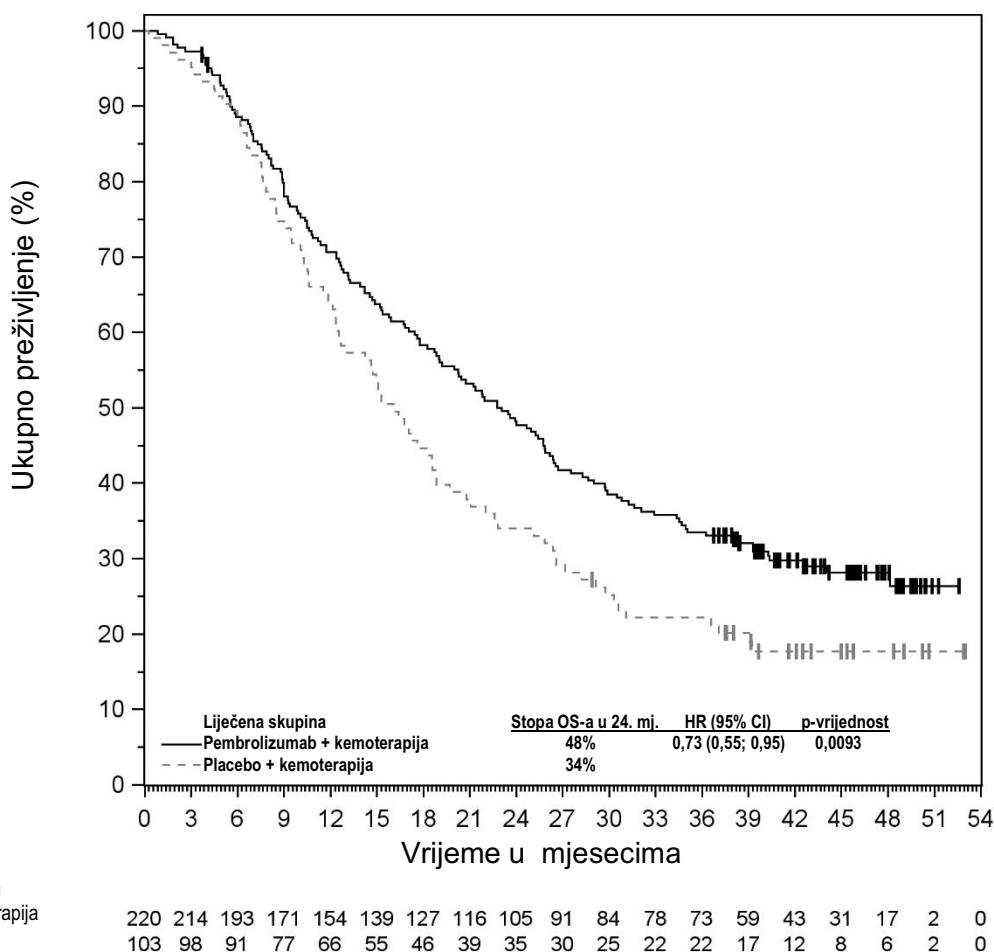
# Na temelju produkt-limit (Kaplan-Meierove) metode za cenzurirane podatke

+ Označava da nije došlo do progresije bolesti do trenutka posljednje procjene bolesti

**Slika 37: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenoj skupini u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS ≥ 10) iz ispitivanja KEYNOTE-355**



**Slika 38: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prema liječenoj skupini u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS ≥ 10) iz ispitivanja KEYNOTE-355**



### Karcinom endometrija

#### KEYNOTE-775: Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije u bolesnica s uznapredovalim EC-om prethodno liječenih sistemskom kemoterapijom

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s lenvatinibom ispitivana je u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-775, provedenom u bolesnica s uznapredovalim EC-om koje su prethodno bile liječene najmanje jednim kemoterapijskim protokolom utemeljenim na platini u bilo kojoj fazi liječenja, uključujući neoadjuvantnu i adjuvantnu terapiju. Sudionice su mogle ukupno primiti do 2 terapije koje sadrže platinu ukoliko je jedna primijenjena u sklopu neoadjuvantnog ili adjuvantnog liječenja. U ispitivanje nisu bile uključene bolesnice sa sarkomom endometrija, karcinosarkomom, postojećom fistulom  $\geq 3$ . stupnja, nekontroliranim krvnim tlakom ( $> 150/90$  mmHg), značajnim kardiovaskularnim poremećajem ili događajem unutar proteklih 12 mjeseci te bolesnice s aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu mehanizma popravka pogrešno spojenih baza (dMMR ili pMMR [adekvatna sposobnost popravka pogrešno spojenih baza, engl. *mismatch repair proficient*]) utvrđenom validiranom IHC pretragom. Skupina s pMMR statusom dodatno je stratificirana prema funkcionalnom ECOG statusu, geografskom području i prethodnoj radioterapiji zdjelice. Bolesnice su bile randomizirane (1:1) u jednu od sljedećih liječenih skupina:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg intravenski svaka 3 tjedna u kombinaciji s lenvatinibom u dozi od 20 mg peroralno jedanput na dan

- terapija po izboru ispitivača koja je mogla biti ili doksorubicin u dozi od  $60 \text{ mg/m}^2$  svaka 3 tjedna ili paklitaksel u dozi od  $80 \text{ mg/m}^2$  svaki tjedan tijekom 3 tjedna, nakon čega je slijedila 1-tjedna pauza u liječenju.

Liječenje pembrolizumabom i lenvatinibom nastavilo se do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je potvrdilo zasljepljeno neovisno središnje povjerenstvo, pojave neprihvatljive toksičnosti ili, u slučaju pembrolizumaba, najdulje 24 mjeseca. Primjena ispitivanog liječenja bila je dopuštena i nakon progresije bolesti definirane kriterijima RECIST ako je nadležni ispitivač smatrao da bolesnica ostvaruje kliničku korist i ako je podnosila liječenje. Ukupno je 121/411 (29%) bolesnica liječenih pembrolizumabom i lenvatinibom nastavila primati ispitivanu terapiju nakon progresije bolesti definirane kriterijima RECIST. Medijan trajanja terapije nakon progresije bolesti iznosio je 2,8 mjeseci. Ocjena statusa tumora provodila se svakih 8 tjedana.

U ispitivanje je uključeno ukupno 827 bolesnica te randomizirano u skupinu koja je primala pembrolizumab u kombinaciji s lenvatinibom ( $n=411$ ) ili u skupinu koja je prema izboru ispitivača primala doksorubicin ( $n=306$ ) ili paklitaksel ( $n=110$ ). Početne značajke tih bolesnica bile su sljedeće: medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 30 do 86); 50% bolesnica bilo je u dobi od 65 ili više godina; 61% bjelkinje, 21% azijatkinje i 4% crnkinje; funkcionalni ECOG status 0 (59%) ili 1 (41%) te pMMR status tumora u 84% bolesnica, a dMMR status tumora u 16% bolesnica. Histološki podtipovi bili su sljedeći: endometroidni karcinom (60%), serozni karcinom (26%), svjetlostanični karcinom (6%), miješani tip (5%) i drugo (3%). Svih 827 bolesnica prethodno je primalo sistemsku terapiju za EC: 69% njih primilo je jednu, 28% dvije, a 3% tri ili više prethodnih sistemskih terapija. 37% bolesnica prethodno je primilo samo neoadjuvantnu ili adjuvantnu terapiju.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS (prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ORR prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. U unaprijed specificiranoj interim analizi, uz medijan praćenja od 11,4 mjeseca (raspon: 0,3 do 26,9 mjeseci), ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a. Unaprijed specificirana završna analiza OS-a uz približno 16 mjeseci dodatnog praćenja od interim analize (sveukupni medijan trajanja praćenja od 14,7 mjeseci [raspon: 0,3 do 43,0 mjeseci]) provedena je bez prilagodbe za multiplicitet. Rezultati za djelotvornost u podskupinama prema MMR statusu odgovarali su cijelokupnim rezultatima ispitivanja. Rezultati za PFS, ORR i trajanje odgovora u interim analizi i rezultati za OS u završnoj analizi sažeto su prikazani u Tablici 44. Kaplan-Meierove krivulje za OS na temelju završne analize i PFS na temelju interim analize prikazane su na Slikama 39 i 40.

**Tablica 44: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-775**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna i lenvatinib n=411	Kemoterapija* n=416
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnica s događajem	276 (67%)	329 (79%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Omjer hazarda† (95% CI)		0,65 (0,55; 0,77)
p vrijednost‡		< 0,0001
<b>PFS<sup>B</sup></b>		
Broj (%) bolesnica s događajem	281 (68%)	286 (69%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Omjer hazarda† (95% CI)		0,56 (0,47; 0,66)
p vrijednost‡		< 0,0001
<b>Stopa objektivnog odgovora<sup>B</sup></b>		
ORR§ (%) (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Potpun odgovor	7%	3%
Djelomičan odgovor	25%	12%
p-vrijednost¶		< 0,0001
<b>Trajanje odgovora<sup>B</sup></b>		
Medijan u mjesecima# (raspon)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

\* Doktorubicin ili paklitaksel

† Na temelju stratificiranog Coxovog regresijskog modela

‡ Jednostrana, nominalna p-vrijednost za završnu analizu na temelju stratificiranog log-rang testa. U unaprijed specificiranoj interim analizi OS-a uz medijan praćenja od 11,4 mjeseca (raspon: 0,3 do 26,9 mjeseci) postignuta je statistički značajna superiornost za OS usporednom kombinacije pembrolizumaba i lenvatiniba s kemoterapijom (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75], p-vrijednost < 0,0001)

<sup>B</sup> U unaprijed specificiranoj interim analizi

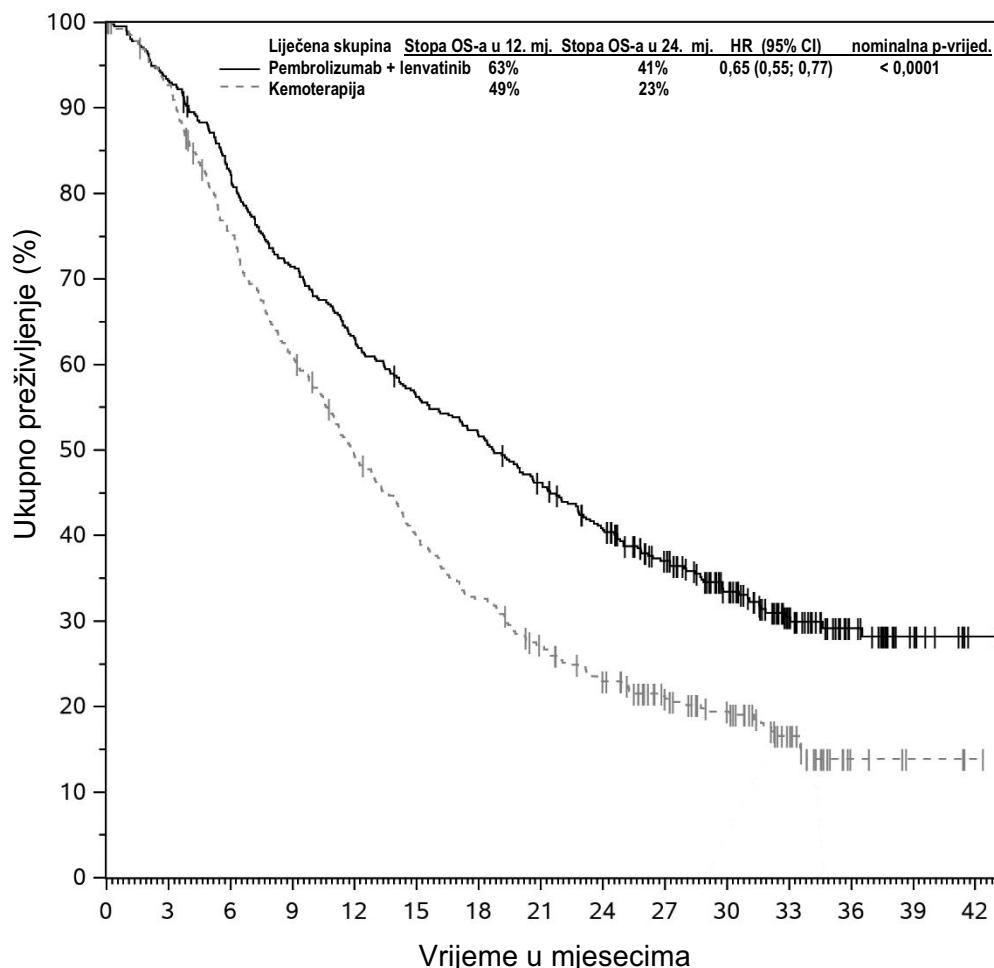
§ Jednostrana p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa

¶ Odgovor: najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpuni ili djelomični odgovor

¶ Na temelju Miettinenove i Nurminenove metode stratificirane prema MMR statusu, funkcionalnom ECOG statusu, geografskom području i prethodnoj radioterapiji zdjelice

# Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru

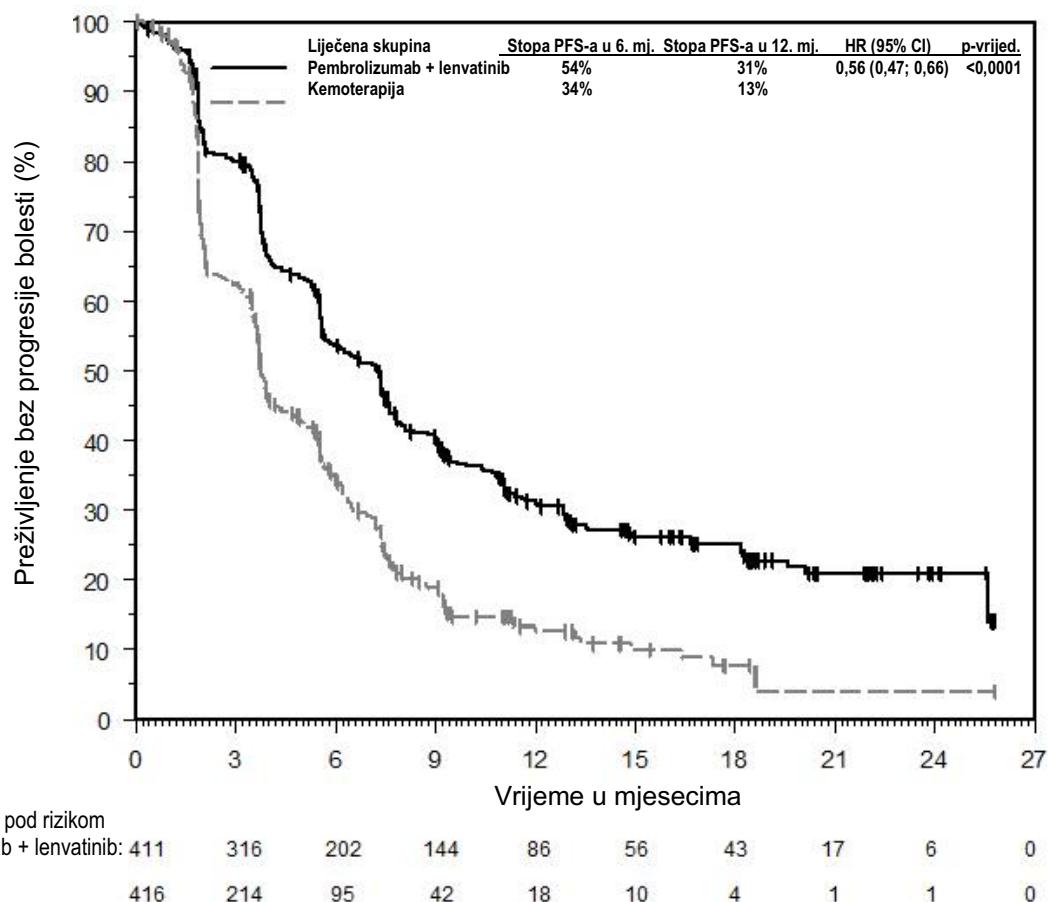
**Slika 39: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-775 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



**Broj bolesnika pod rizikom**

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

**Slika 40: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-775 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



#### Rak vrata maternice

#### KEYNOTE-826: Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije u bolesnica s perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim rakom vrata maternice

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom ili paklitakselom i karboplatinom, uz bevacizumab ili bez njega, ispitivala se u ispitivanju KEYNOTE-826, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placeboom kontroliranom ispitivanju provedenom u 617 bolesnica s perzistentnim, rekurentnim ili prvom linijom liječenim metastatskim rakom vrata maternice koje prethodno nisu bile liječene kemoterapijom osim ako se ona nije istodobno primjenjivala kao radiosenzibilizator. Bolesnice su se uključivale u ispitivanje neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1. U ispitivanju nisu mogle sudjelovati bolesnice s autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije liječenja ili medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratificirana prema metastatskom statusu pri prvoj dijagnozi, ispitivačevoj odluci o primjeni bevacizumaba i statusu PD-L1 (CPS < 1 naspram CPS 1 do < 10 naspram CPS ≥ 10). Bolesnice su bile randomizirane (1:1) u jednu od sljedeće dvije liječene skupine:

- 1. liječena skupina: pembrolizumab u dozi od 200 mg plus kemoterapija, uz bevacizumab ili bez njega
- 2. liječena skupina: placebo plus kemoterapija, uz bevacizumab ili bez njega

Prije randomizacije ispitivač je odabrao jedan od sljedeća četiri terapijska protokola:

1. Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>
2. Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> + karboplatin AUC 5 mg/ml/min
4. Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> + karboplatin AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Svi ispitivani lijekovi primjenjivali su se intravenskom infuzijom. Svaka ispitivana terapija primjenjivala se 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa liječenja. Cisplatin se mogao primijeniti 2. dana svakog 3-tjednog ciklusa liječenja. O primjeni bevacizumaba odlučivao je ispitivač prije randomizacije. Liječenje pembrolizumabom nastavilo se do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najdulje 24 mjeseca. Primjena pembrolizumaba bila je dopuštena i nakon progresije bolesti prema RECIST kriterijima ako je bolesnica bila klinički stabilna i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivala kliničku korist. Procjena statusa tumora provodila se u 9. tjednu, a zatim svakih 9 tjedana tijekom prve godine te svakih 12 tjedana nakon toga.

Među 617 uključenih bolesnica, njih 548 (89%) imalo je tumore koji su eksprimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Među tih 548 uključenih bolesnica s tumorskom ekspresijom PD-L1, njih 273 bilo je randomizirano u skupinu liječenu pembrolizumabom u kombinaciji s kemoterapijom uz bevacizumab ili bez njega, a 275 bolesnica bilo je randomizirano u skupinu koja je primala placebo u kombinaciji s kemoterapijom uz bevacizumab ili bez njega. Početne značajke tih 548 bolesnica bile su sljedeće: medijan dobi 51 godina (raspon: 22 - 82), uz 16% u dobi od 65 ili više godina; 59% bjelkinja, 18% Azijki, 1% crnkinja; 37% bolesnica hispanskog ili latinoameričkog porijekla; 56% bolesnica s funkcionalnim ECOG statusom 0 i 43% njih s funkcionalnim ECOG statusom 1; 63% bolesnica primalo je bevacizumab kao ispitivani lijek; 21% njih je prema histološkom tipu imalo adenokarcinom, a 5% adenoskvamozni karcinom; među bolesnicama s perzistentnom ili rekurentnom bolešću, s udaljenim metastazama ili bez njih, njih 39% prethodno je liječeno samo kemoradioterapijom, a njih 17% kemoradioterapijom i kirurškim zahvatom.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. U unaprijed specificiranoj interim analizi ispitivanje je pokazalo statistički značajna poboljšanja OS-a (HR: 0,64; 95% CI: 0,50; 0,81; p-vrijednost = 0,0001) i PFS-a (HR: 0,62; 95% CI: 0,50; 0,77; p-vrijednost < 0,0001) u bolesnica s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 1$  randomiziranih za liječenje pembrolizumabom u kombinaciji s kemoterapijom uz bevacizumab ili bez njega u odnosu na one koje su primale placebo u kombinaciji s kemoterapijom uz bevacizumab ili bez njega. Ispitivanje je pokazalo i statistički značajna poboljšanja OS-a i PFS-a u cjelokupnoj populaciji. U Tablici 45 sažeto su prikazane ključne mjere za djelotvornost za bolesnice s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 1$  prema završnoj analizi nakon medijana trajanja praćenja od 21,3 mjeseca u ispitivanju KEYNOTE-826. Kaplan-Meierove krivulje za OS i PFS na temelju završne analize prikazane su na Slikama 41 i 42.

**Tablica 45: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-826 za bolesnice s ekspresijom PD-L1 (CPS ≥ 1)**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna plus kemoterapija* uz bevacizumab ili bez njega n=273	Placebo plus kemoterapija* uz bevacizumab ili bez njega n=275
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnica s događajem	153 (56%)	201 (73%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-vrijednost‡	< 0,0001	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnica s događajem	171 (63%)	220 (80%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-vrijednost‡	< 0,0001	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR¶% (95% CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Potpun odgovor	26%	15%
Djelomičan odgovor	43%	36%
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% s trajanjem odgovora ≥ 12 mjeseci #	56	45
% s trajanjem odgovora ≥ 24 mjeseca #	48	30

\* Kemoterapija (paklitaksel i cisplatin ili paklitaksel i carboplatin)

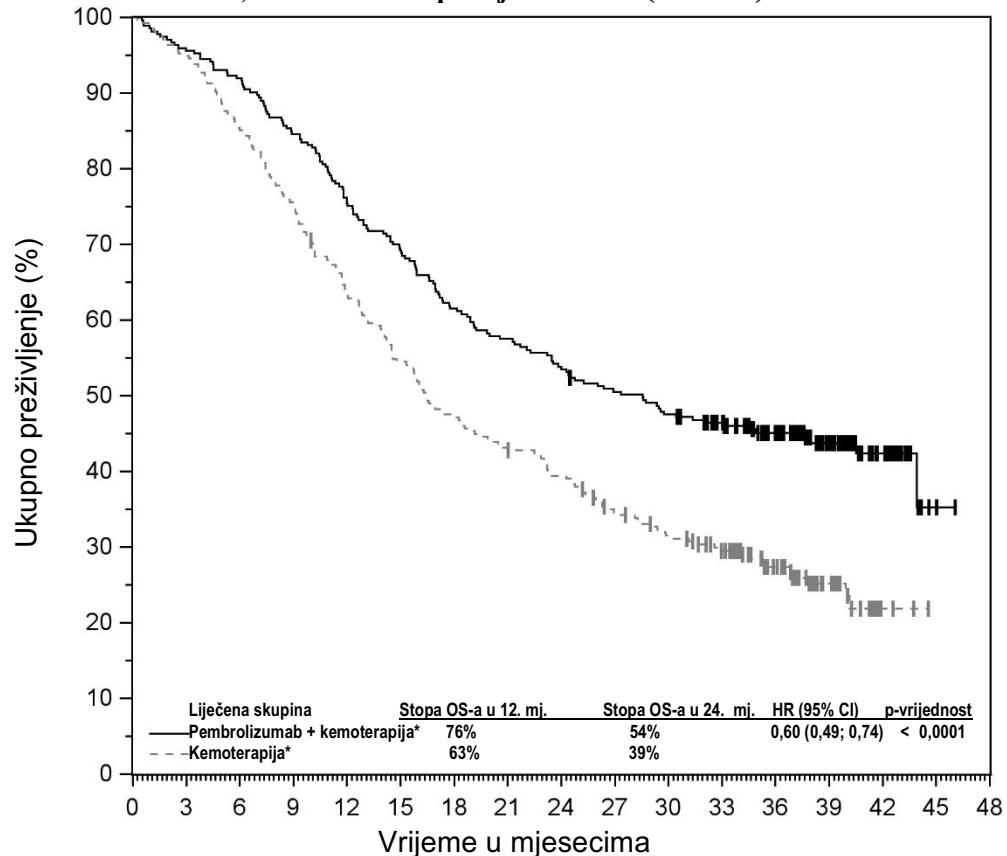
† Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Nominalna p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa

¶ Odgovor: Najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

# Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

**Slika 41: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-826, bolesnice s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

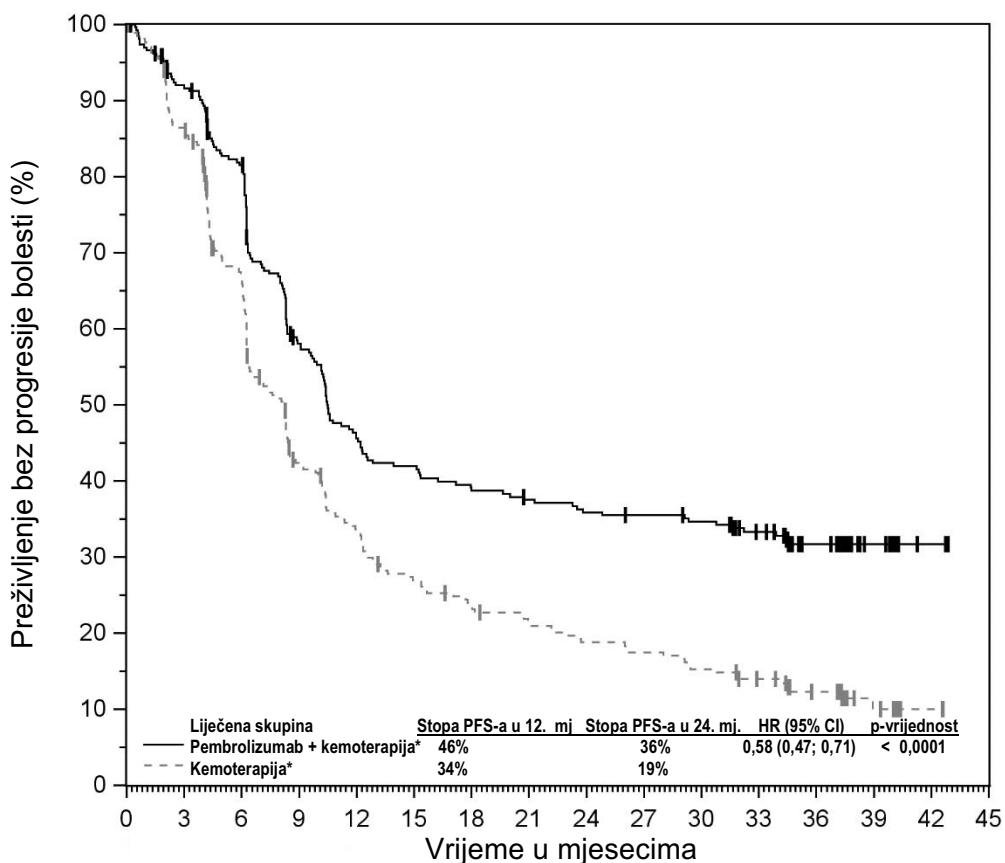


**Broj bolesnica pod rizikom**

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

\* Kemoterapija (paklitaksel i cisplatin ili paklitaksel i karboplatin) uz bevacizumab ili bez njega

**Slika 42: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-826, bolesnice s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**



#### Broj bolesnica pod rizikom

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

\* Kemoterapija (paclitaxel i cisplatin ili paclitaxel i carboplatin) uz bevacizumab ili bez njega

#### Adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja

KEYNOTE-811: Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije u prethodno neliječenih bolesnika s lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s trastuzumabom plus kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu ocjenjivala se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placeboom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-811, provedenom u 698 bolesnika s HER2-pozitivnim uznapredovalim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja, neovisno o statusu ekspresije PD-L1, koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za metastatsku bolest. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije liječenja ni bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju.

Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 (CPS  $\geq$  1 ili  $<$  1), kemoterapijskom protokolu (5-FU plus cisplatin [FP] ili kapecitabin plus oksaliplatin [CAPOX]) i geografskoj regiji (Europa/Izrael/Sjeverna Amerika/Australija, Azija ili ostatak svijeta). Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u jednu od liječenih skupina navedenih u nastavku; svi lijekovi u sklopu ispitivanja, osim oralnog kapecitabina, primjenjivali su se intravenskom infuzijom u svakom 3-tjednom ciklusu liječenja:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg (prva infuzija) odnosno 6 mg/kg (daljnji ciklusi), nakon čega se primjenjivala kombinirana kemoterapija po izboru ispitivača, koja je uključivala cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> tijekom najviše 6 ciklusa i 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> na dan tijekom 5 dana (FP) ili oksaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> tijekom najviše 6 - 8 ciklusa i kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan tijekom 14 dana

- (CAPOX). Pembrolizumab se primjenjivao prije trastuzumaba i kemoterapije 1. dana svakog ciklusa.
- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg (prva infuzija) odnosno 6 mg/kg (daljnji ciklusi), nakon čega se primjenjivala kombinirana kemoterapija po izboru ispitivača, koja je uključivala cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> tijekom najviše 6 ciklusa i 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> na dan tijekom 5 dana (FP) ili oksaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> tijekom najviše 6 - 8 ciklusa i kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan tijekom 14 dana (CAPOX). Placebo se primjenjivao prije trastuzumaba i kemoterapije 1. dana svakog ciklusa.

Liječenje pembrolizumabom, trastuzumabom i kemoterapijom ili placebom, trastuzumabom i kemoterapijom nastavilo se do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdilo zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Ocjena statusa tumora provodila se svakih 6 tjedana.

Od 698 bolesnika randomiziranih u ispitivanje KEYNOTE-811, njih 594 (85%) imalo je tumore koji su eksprimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Početne značajke ta 594 bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 1$  bile su sljedeće: medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 19 - 85), a 43% bolesnika imalo je 65 ili više godina; 80% bolesnika bili su muškarci; 63% bijelci, 33% Azijci i 0,7% crnci; 42% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 58% funkcionalni ECOG status 1; 98% bolesnika imalo je metastatsku bolest (stadija IV), a 2% lokalno uznapredovalu nerezektabilnu bolest; 95% bolesnika (n=562) imalo je tumore koji nisu bili MSI-H, 1% (n=8) tumore koji su bili MSI-H, a u njih 4% (n=24) status nije bio poznat; 85% bolesnika primalo je protokol CAPOX.

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST te OS. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ORR i trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. U drugoj interim analizi koja je obuhvatila cjelokupnu populaciju ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a (HR: 0,72; 95% CI: 0,60; 0,87; p-vrijednost: 0,0002) u bolesnika randomiziranih za liječenje pembrolizumabom u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom u odnosu na one koji su primali placebo u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom. U toj interim analizi nije zabilježena statistički značajna razlika s obzirom na OS. Medijan trajanja praćenja iznosio je 15,4 mjeseca (raspon: 0,3 - 41,6 mjeseci). U prvoj interim analizi koja je obuhvatila prva 264 randomizirana bolesnika iz cjelokupne populacije (133 bolesnika iz skupine liječene pembrolizumabom i 131 iz one koja je primala placebo) zabilježeno je statistički značajno poboljšanje ORR-a (74,4% naspram 51,9%, što čini razliku u ORR-u od 22,7% [95% CI: 11,2; 33,7]; p-vrijednost: 0,00006).

U Tablici 46 sažeto su prikazani ključni rezultati za djelotvornost iz druge interim analize provedene u unaprijed specificiranoj podskupini bolesnika čiji su tumori eksprimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , dok Slike 43 i 44 prikazuju Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS.

**Tablica 46: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-811 za bolesnike s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Mjera ishoda	Pembrolizumab, trastuzumab i kemoterapija n=298	Placebo, trastuzumab i kemoterapija n=296
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	199 (67%)	215 (73%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-vrijednost†	0,0001	
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	167 (56%)	183 (62%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-vrijednost†	0,0143	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR‡ % (95% CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Potpun odgovor	14%	10%
Djelomičan odgovor	59%	49%
p-vrijednost#	0,00008	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% s trajanjem odgovora $\geq$ 6 mjeseci¶	75%	67%
% s trajanjem odgovora $\geq$ 12 mjeseci¶	49%	41%

\* Na temelju nestratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

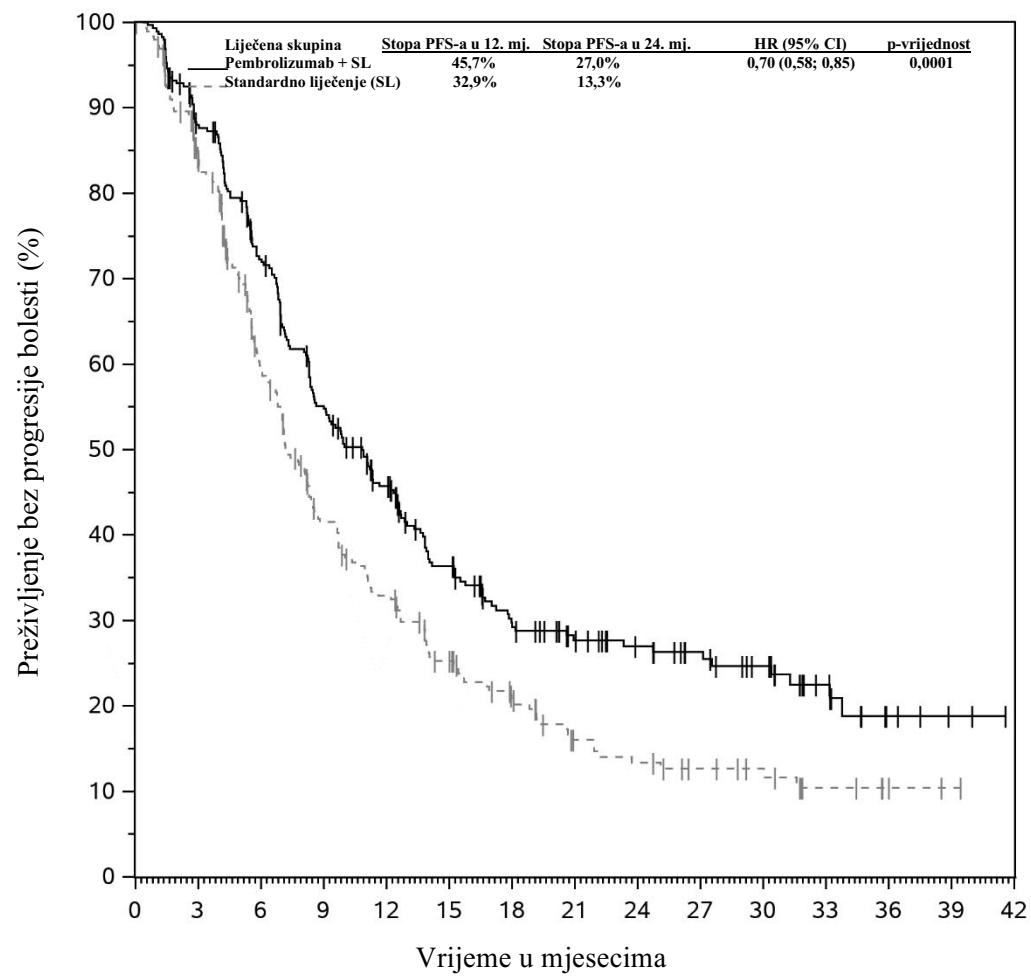
† Nominalna p-vrijednost na temelju nestratificiranog log-rang testa; nije provedeno formalno testiranje u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1).

‡ Odgovor: Najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

# Nominalna p-vrijednost na temelju nestratificirane Miettinenove i Nurminenove metode; nije provedeno formalno testiranje u bolesnika s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1).

¶ Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

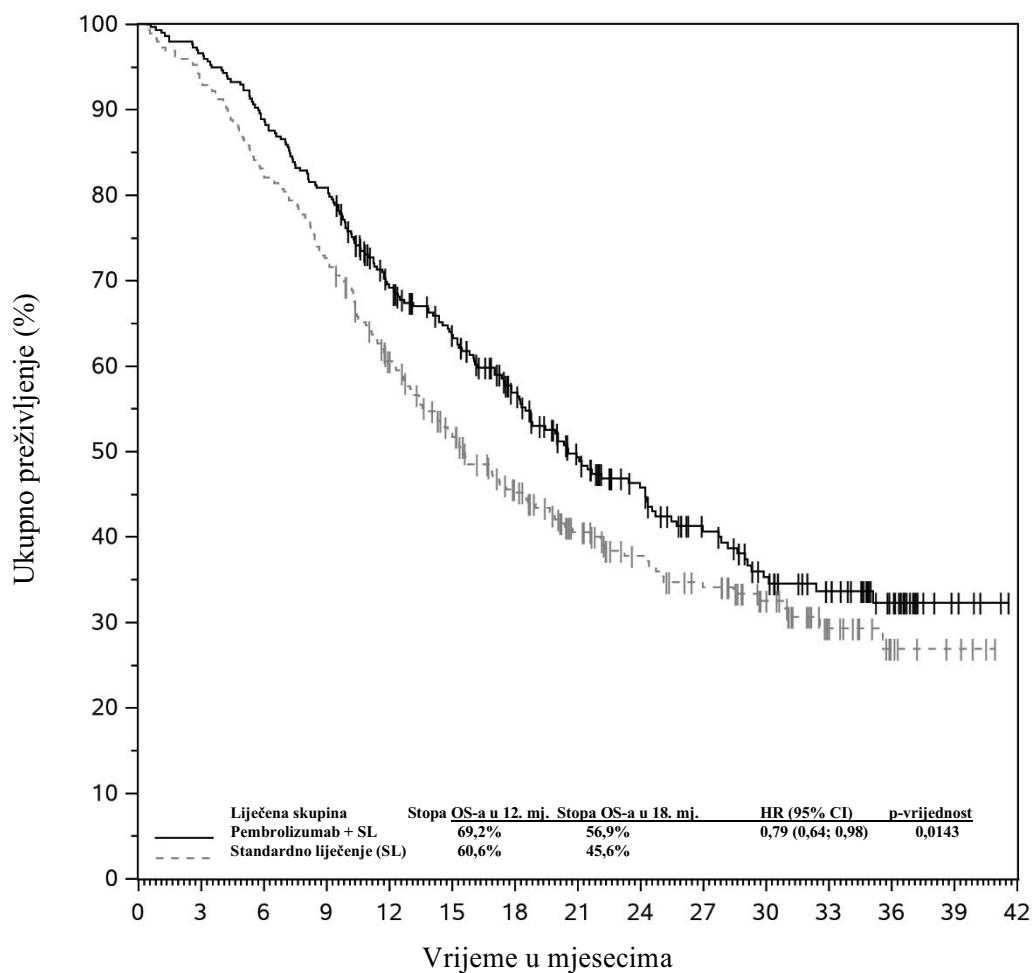
**Slika 43: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-811, bolesnici s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**



Broj bolesnika pod rizikom

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

**Slika 44: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-811, bolesnici s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq 1$ )**



Broj bolesnika pod rizikom

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumab + SL	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
Standardno liječenje (SL)	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije u prethodno neliječenih bolesnika s lokalno uznapredovalim neresekabilnim ili metastatskim HER2-negativnim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu ocjenjivala se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-859, provedenom u 1579 bolesnika s HER2-negativnim uznapredovalim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja, neovisno o statusu ekspresije PD-L1, koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za metastatsku bolest. Prethodna neoadjuvantna i/ili adjuvantna terapija bila je dopuštena ako je dovršena najmanje 6 mjeseci prije randomizacije. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s autoimunom bolešću koja je zahtijevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije liječenja, bolesnici s medicinskim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju ni bolesnici prethodno liječeni inhibitorima kontrolnih točaka imunosnog sustava.

Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 (CPS  $\geq 1$  ili  $< 1$ ), kemoterapijskom protokolu (5-FU plus cisplatin [FP] ili kapecitabin plus oksaliplatin [CAPOX]) i geografskoj regiji (Europa/Izrael/Sjeverna Amerika/Australija, Azija ili ostatak svijeta).

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u jednu od liječenih skupina navedenih u nastavku; svi lijekovi u sklopu ispitivanja, osim oralnog kapecitabina, primjenjivali su se intravenskom infuzijom u svakom 3-tjednom ciklusu liječenja:

- Pembrolizumab 200 mg, kombinirana kemoterapija po izboru ispitivača, koja je uključivala cisplatin  $80 \text{ mg/m}^2$  i 5-FU  $800 \text{ mg/m}^2$  na dan tijekom 5 dana (FP) ili oksaliplatin  $130 \text{ mg/m}^2$  i kapecitabin  $1000 \text{ mg/m}^2$  dvaput na dan tijekom 14 dana (CAPOX) tijekom najviše 35 ciklusa. Trajanje liječenja cisplatinom ili oksaliplatinom moglo se ograničiti na najviše 6 ciklusa u skladu s lokalnim smjernicama. Pembrolizumab se primjenjivao prije kemoterapije 1. dana svakog ciklusa.
- Placebo, kombinirana kemoterapija po izboru ispitivača, koja je uključivala cisplatin  $80 \text{ mg/m}^2$  i 5-FU  $800 \text{ mg/m}^2$  na dan tijekom 5 dana (FP) ili oksaliplatin  $130 \text{ mg/m}^2$  i kapecitabin  $1000 \text{ mg/m}^2$  dvaput na dan tijekom 14 dana (CAPOX) tijekom najviše 35 ciklusa. Trajanje liječenja cisplatinom ili oksaliplatinom moglo se ograničiti na najviše 6 ciklusa u skladu s lokalnim smjernicama. Placebo se primjenjivao prije kemoterapije 1. dana svakog ciklusa.

Liječenje pembrolizumabom i kemoterapijom ili placebom i kemoterapijom nastavilo se do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 kriterija RECIST koju je utvrdilo zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Ocjena statusa tumora provodila se svakih 6 tjedana.

Od 1579 bolesnika randomiziranih u ispitivanje KEYNOTE-859, njih 1235 (78%) imalo je tumore koji su eksprimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , što je određeno uz pomoć seta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>TM</sup>. Početne značajke tih 1235 bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 uz CPS  $\geq 1$  bile su sljedeće: medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 24 - 86), a 40% bolesnika imalo je 65 ili više godina; 70,4% bolesnika bili su muškarci; 55,5% bijelci, 33,1% Azijci; 36,5% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 63,5% funkcionalni ECOG status 1; 96% bolesnika imalo je metastatsku bolest (stadija IV), a 4% lokalno uznapredovalu neresektibilnu bolest; 5% bolesnika (n=66) imalo je tumore koji su bili MSI-H; 86% bolesnika primalo je protokol CAPOX.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Dodatne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su PFS, ORR i trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenoj neovisnoj središnjem povjerenstvu na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST.

U cjelokupnoj je populaciji ispitivanje pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a (HR: 0,78; 95% CI: 0,70; 0,87; p-vrijednost  $< 0,0001$ ), PFS-a (HR: 0,76; 95% CI: 0,67; 0,85; p-vrijednost  $< 0,0001$ ) i ORR-a (51% [95% CI: 47,7; 54,8] naspram 42% [95% CI: 38,5; 45,5]; p-vrijednost = 0,00009) u bolesnika randomiziranih za liječenje pembrolizumabom u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na one koji su primali placebo u kombinaciji s kemoterapijom. Medijan trajanja praćenja iznosio je 12 mjeseci (raspon: 0,1 - 45,9 mjeseci). U Tablici 47 sažeto su prikazani ključni rezultati za djelotvornost u unaprijed specificiranoj podskupini bolesnika čiji su tumori eksprimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$ , dok Slike 45 i 46 prikazuju Kaplan-Meierove krivulje za OS i PFS.

**Tablica 47: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-859 za bolesnike s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**

Mjera ishoda	Pembrolizumab i kemoterapija fluoropirimidinom i platinom n=618	Placebo i kemoterapija fluoropirimidinom i platinom n=617
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	464 (75%)	526 (85%)
Medijan u mjesecima* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-vrijednost‡	< 0,0001	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	443 (72%)	483 (78%)
Medijan u mjesecima* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Omjer hazarda† (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-vrijednost‡	< 0,0001	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR§ (95% CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Potpun odgovor	10%	6%
Djelomičan odgovor	42%	37%
p-vrijednost¶	0,00041	
<b>Trajanje odgovora</b>		
Medijan u mjesecima* (raspon)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% s trajanjem odgovora $\geq$ 12 mjeseci*	41%	26%

\* Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru

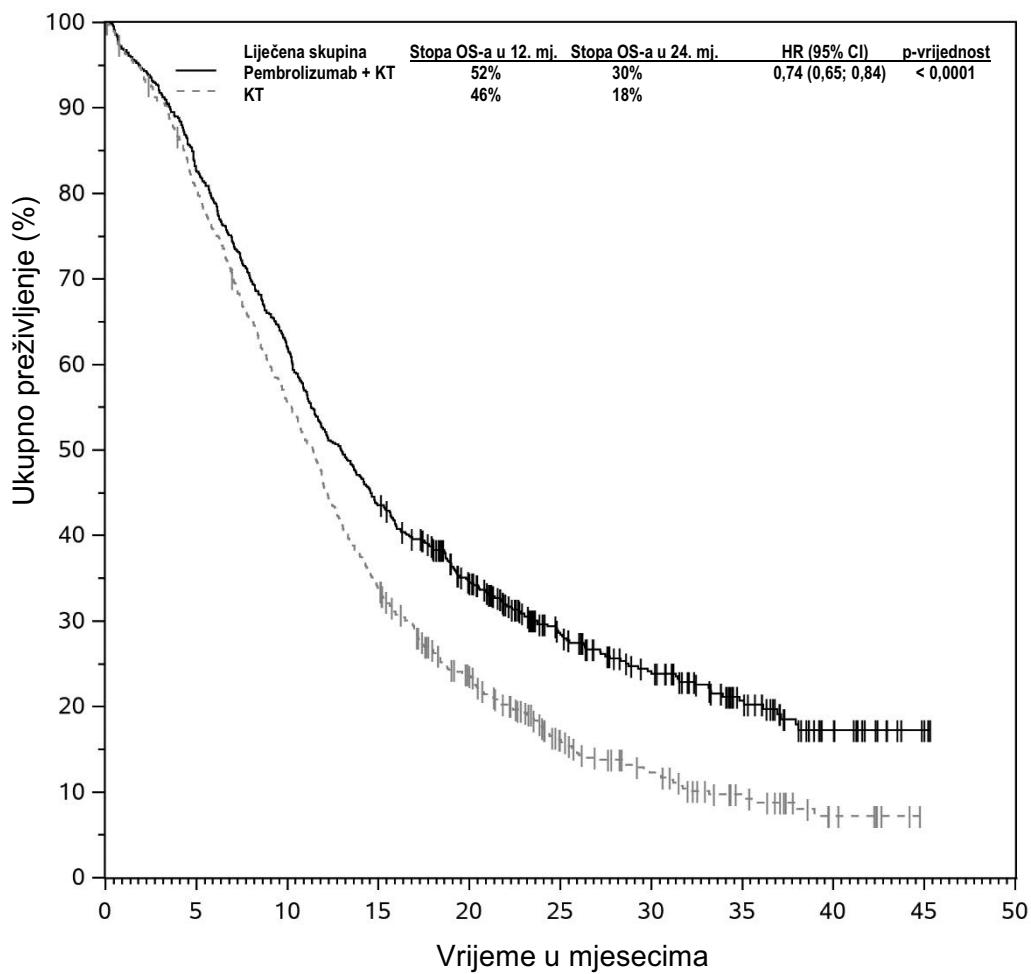
† Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

‡ Jednostrana p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa

§ Odgovor: Najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

¶ Jednostrana p-vrijednost na temelju stratificirane Miettinenove i Nurminenove metode

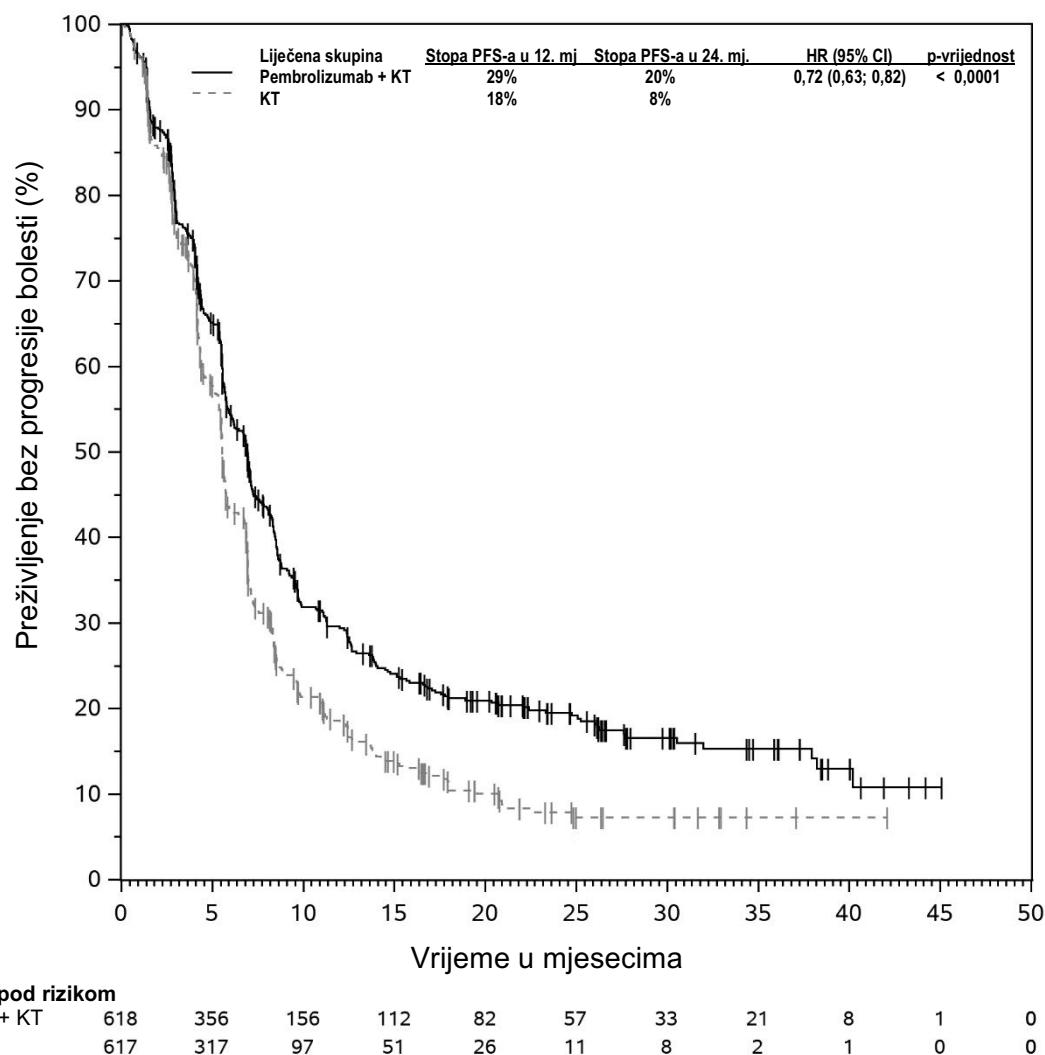
**Slika 45: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljjenje prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-859, bolesnici s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**



**Broj bolesnika pod rizikom**

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

**Slika 46: Kaplan-Meierova krivulja za preživljjenje bez progresije bolesti prema liječenim skupinama u ispitivanju KEYNOTE-859, bolesnici s ekspresijom PD-L1 (CPS  $\geq$  1)**



U ispitivanju KEYNOTE-859 provedena je analiza bolesnika iz obje liječene skupine čiji su tumori eksprimirali PD-L1 uz CPS  $\geq 1$  i  $< 10$  ili CPS  $\geq 10$  (vidjeti Tablicu 48).

**Tablica 48: Rezultati za djelotvornost prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju KEYNOTE-859**

Mjera ishoda	Pembrolizumab u kombiniranoj terapiji n=337	Kemoterapija n=345	Pembrolizumab u kombiniranoj terapiji n=279	Kemoterapija n=272
<b>CPS <math>\geq 1</math> i <math>&lt; 10</math></b>				
HR za OS (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
HR za PFS (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (95% CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

\* Omjer hazarda (pembrolizumab u kombiniranoj terapiji u usporedbi s kemoterapijom) na temelju nestratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Omjer hazarda (pembrolizumab u kombiniranoj terapiji u usporedbi s kemoterapijom) na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

§ Odgovor: Najbolji objektivan odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor

### Karcinom žučnog mjehura i vodova

#### KEYNOTE-966: Kontrolirano ispitivanje kombinirane terapije u bolesnika s lokalno uznapredovalim nerezektabilnim ili metastatskim BTC-om

Djelotvornost pembrolizumaba u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom ispitivala se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju KEYNOTE-966 koje je uključivalo 1069 bolesnika s lokalno uznapredovalim nerezektabilnim ili metastatskim BTC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za uznapredovalu bolest. Bolesnici su se uključivali u ispitivanje neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1. Bolesnici su morali imati prihvatljive razine bilirubina u serumu ( $\leq 1,5 \times \text{GGN}$  ili direktni bilirubin  $\leq \text{GGN}$  za sudionike čije su ukupne razine bilirubina iznosile  $> 1,5 \times \text{GGN}$ ), a sve klinički značajne bilijarne opstrukcije morale su se zbrinuti prije randomizacije. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s autoimunom bolešću koja je zahtjevala sistemsku terapiju unutar 2 godine prije liječenja ili medicinskim stanjem koje je zahtjevalo imunosupresiju. Randomizacija je bila stratificirana prema geografskom području (Azija naspram ostatka svijeta), lokalno uznapredovaloj ili metastatskoj bolesti te primarnom sijelu tumora (žučni mjehur, intrahepatalni ili ekstrahepatalni kolangiokarcinom).

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u jednu od sljedeće dvije liječene skupine:

- pembrolizumab u dozi od 200 mg 1. dana plus gemcitabin u dozi od  $1000 \text{ mg/m}^2$  i cisplatin u dozi od  $25 \text{ mg/m}^2$  1. i 8. dana svaka 3 tjedna
- placebo 1. dana plus gemcitabin u dozi od  $1000 \text{ mg/m}^2$  i cisplatin u dozi od  $25 \text{ mg/m}^2$  1. i 8. dana svaka 3 tjedna

Svi ispitivani lijekovi primjenjivali su se intravenskom infuzijom. Liječenje se nastavilo do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Liječenje pembrolizumabom nastavilo se tijekom najviše 35 ciklusa ili približno 24 mjeseca. Liječenje cisplatinom moglo se primjenjivati najviše 8 ciklusa, dok se liječenje gemcitabinom moglo nastaviti i nakon 8. ciklusa. Procjena statusa tumora provedena je na početku ispitivanja, zatim svakih 6 tjedana do 54. tjedna, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Značajke ispitivane populacije bile su sljedeće: medijan dobi od 64 godine (raspon: 23 - 85), uz 47% bolesnika u dobi od 65 ili više godina; 52% muškaraca; 49% bijelaca, 46% Azijaca; 46% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 54% funkcionalni ECOG status 1; 31% bolesnika u anamnezi je imalo infekciju virusom hepatitisa B, a 3% infekciju virusom hepatitisa C.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS, a sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS, ORR i trajanje odgovora prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST. U trenutku provedbe završne analize ispitivanje je pokazalo statistički značajno produljenje OS-a u bolesnika randomiziranih za primanje pembrolizumaba u

kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na one koji su primali placebo u kombinaciji s kemoterapijom. Tablica 49 sažeto prikazuje ključne mjere za djelotvornost, dok su na Slikama 47 i 48 prikazane Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS utemeljene na rezultatima završne analize nakon medijana praćenja od 11,6 mjeseci (raspon: 0,2 - 37,5 mjeseci).

**Tablica 49: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju KEYNOTE-966**

Mjera ishoda	Pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna uz gemcitabin/cisplatin n=533	Placebo uz gemcitabin/cisplatin n=536
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	414 (78%)	443 (83%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-vrijednost†	0,0034	
<b>PFS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	428 (80%)	448 (84%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Omjer hazarda* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-vrijednost‡	0,0171	
<b>Stopa objektivnog odgovora</b>		
ORR% (95% CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Potpuni odgovor	2,6%	1,7%
Djelomičan odgovor	26,6%	26,7%
p-vrijednost§	0,3610	
<b>Trajanje odgovora§,¶</b>		
Medijan u mjesecima (raspon)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% bolesnika s trajanjem odgovora $\geq$ 6 mjeseci	65%	55%
% bolesnika s trajanjem odgovora $\geq$ 12 mjeseci	38%	27%

\* Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

† Jednostrana p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa. Rezultat za OS dosegnuo je unaprijed specificiranu jednostranu razinu značajnosti od 0,0200

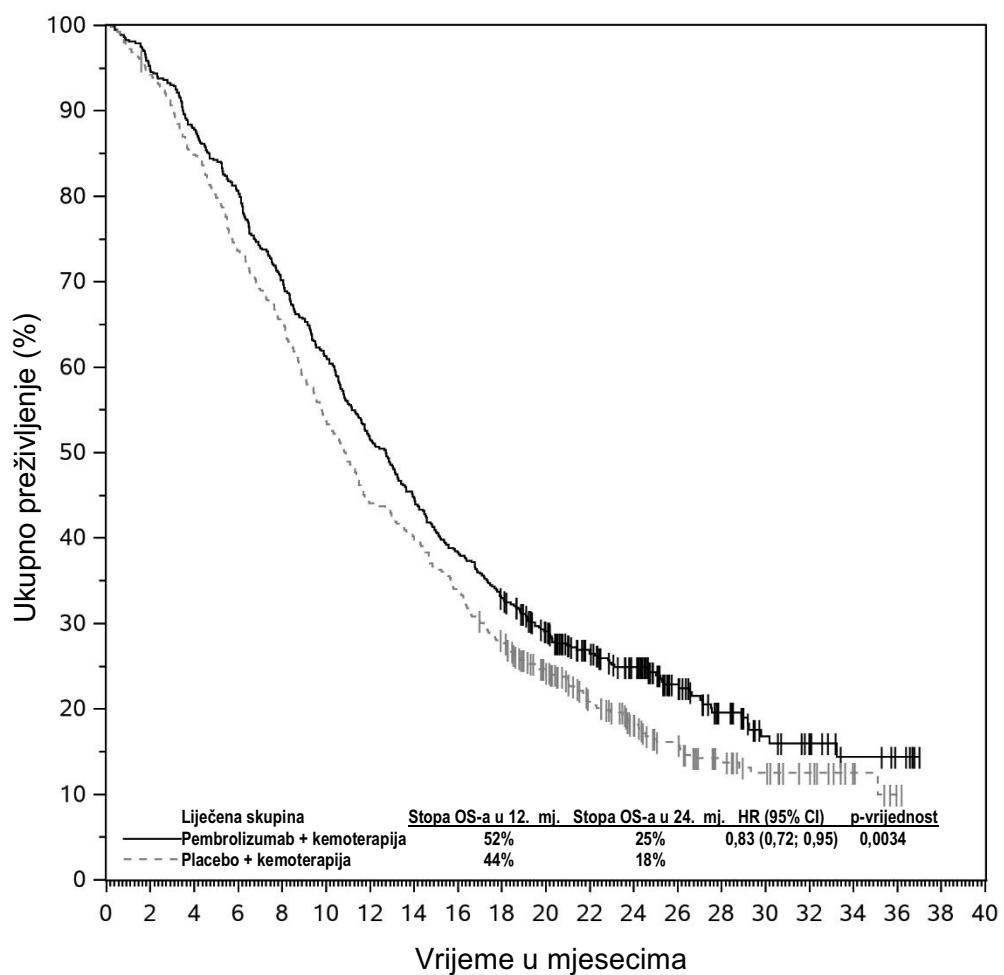
‡ Jednostrana p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa. Rezultat za PFS nije dosegnuo unaprijed specificiranu jednostranu razinu značajnosti od 0,0125

§ Jednostrana p-vrijednost na temelju stratificirane Miettinenove i Nurminenove metode. Rezultat za ORR nije dosegnuo unaprijed specificiranu jednostranu razinu značajnosti od 0,0125

¶ Na temelju bolesnika s objektivnim odgovorom koji je potvrđen potpuni odgovor ili djelomičan odgovor

|| Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru

**Slika 47: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-966 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



Broj bolesnika pod rizikom

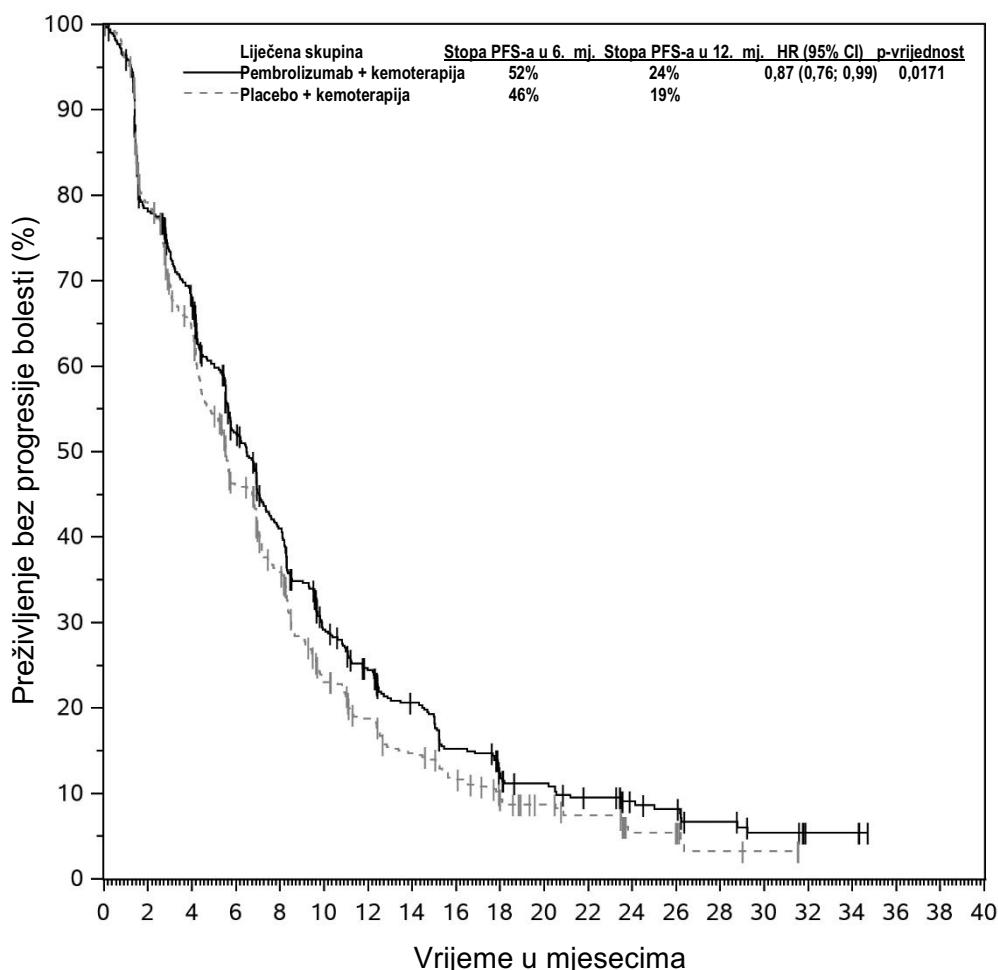
Pembrolizumab + kemoterapija

533 505 469 430 374 326 275 238 204 175 142 108 88 56 35 21 16 8 5 0 0

Placebo + kemoterapija

536 504 454 394 349 287 236 213 181 148 115 81 59 43 28 20 14 7 1 0 0

**Slika 48: Kaplan-Meierova krivulja za preživljenje bez progresije bolesti prema liječenoj skupini u ispitivanju KEYNOTE-966 (populacija koju se namjeravalo liječiti)**



Broj bolesnika pod rizikom	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0
Pembrolizumab + kemoterapija	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0
Placebo + kemoterapija	526	410	324	222	167	100	76	58	45	31	22	17	8	8	3	2	0	0	0	0	0

Starije osobe

Sveukupno nisu opažene razlike u sigurnosti u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina u odnosu na mlađe bolesnike liječene pembrolizumabom u monoterapiji. Ograničeni podaci o sigurnosti prikupljeni u bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina pokazali su da bolesnici u dobi od  $\geq 75$  godina teže podnose primjenu pembrolizumaba u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na mlađe bolesnike. Za podatke o dijelotvornosti u bolesnika u dobi od  $> 75$  godina pogledajte relevantne dijelove za svaku indikaciju.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju KEYNOTE-051 sudjelovao je 161 pedijatrijski bolesnik (62 djece u dobi od 9 mjeseci do manje od 12 godina i 99 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina) s uznapredovalim melanomom ili PD-L1 pozitivnim uznapredovalim, relapsirajućim ili refraktornim solidnim tumorima ili limfomom koja su primala pembrolizumab u dozi od 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna. Svi su bolesnici primili medijan od 4 doze pembrolizumaba (raspon: 1 do 35 doza), a 138 bolesnika (85,7%) primilo je najmanje 2 doze pembrolizumaba. Uključeni su sudionici s 28 različitim tipova tumora prema primarnoj dijagnozi. Najčešći histološki tipovi tumora bili su Hodgkinov limfom (13,7%), multiformni glioblastom (9,3%), neuroblastom (6,2%), osteosarkom (6,2%) i melanom (5,6%). Od 161 bolesnika, njih 137 je pri uključivanju u ispitivanje imalo solidan tumor, 22 bolesnika imala su Hodgkinov limfom, a 2 su imala druge limfome. Među bolesnicima sa solidnim tumorima i drugim limfomima ORR je iznosio 5,8%, nijedan bolesnik nije ostvario potpuni odgovor, a 8 bolesnika (5,8%) imalo je djelomičan odgovor. U populaciji bolesnika s Hodgkinovim limfomom (n=22) u dobi od 11 do 17 godina početne značajke bolesnika bile su sljedeće: medijan dobi 15 godina; 64% dječaka;

68% bijelaca; 77% bolesnika s rezultatom od 90 do 100 prema Lanskom/Karnofskom te 23% bolesnika s rezultatom od 70 do 80 na toj ljestvici. Osamdeset i šest posto bolesnika prethodno je primilo dvije ili više linija liječenja, a njih 64% imalo je bolest stadija III ili višeg. U tih pedijatrijskih bolesnika s kHL-om, ORR prema ocjeni zaslijepljenoj neovisnog središnjeg povjerenstva na temelju IWG kriterija iz 2007. iznosio je 54,5%, 1 bolesnik (4,5%) ostvario je potpuni odgovor, a 11 bolesnika (50,0%) imalo je djelomičan odgovor, dok je ORR ocijenjen na temelju Lugano kriterija iz 2014. iznosio 63,6%, 4 bolesnika (18,2%) ostvarila su potpuni odgovor, a 10 bolesnika (45,5%) imalo je djelomičan odgovor. Podaci iz kliničkih ispitivanja u adolescentnih bolesnika s melanomom vrlo su ograničeni pa su za utvrđivanje djelotvornosti ekstrapolirani podaci dobiveni u odraslih. Među 5 adolescentnih sudionika s uznapredovalim melanomom liječenih u ispitivanju KEYNOTE-051 nijedan bolesnik nije ostvario potpun ni djelomičan odgovor, a 1 bolesnik imao je stabilnu bolest.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pembrolizumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju Hodgkinova limfoma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pembrolizumaba ispitivala se u 2993 bolesnika s metastatskim ili nerezektabilnim melanomom, NSCLC-om ili karcinomom, koji su primali doze u rasponu od 1 do 10 mg/kg TT svaka 2 tjedna, 2 do 10 mg/kg TT svaka 3 tjedna ili 200 mg svaka 3 tjedna.

### Apsorpcija

Pembrolizumab se primjenjuje intravenskim putem i stoga je njegova bioraspoloživost trenutačna i potpuna.

### Distribucija

Sukladno ograničenoj ekstravaskularnoj raspodjeli, volumen distribucije pembrolizumaba u stanju dinamičke ravnoteže je mali (~6,0 l; koeficijent varijacije: 20%). Kao što se i očekuje za protutijela, pembrolizumab se ne vezuje za proteine u plazmi na specifičan način.

### Biotransformacija

Pembrolizumab se katabolizira nespecifičnim putovima; metabolizam ne pridonosi njegovu klirensu.

### Eliminacija

Klirens pembrolizumaba je približno 23% niži (geometrijska srednja vrijednost, 195 ml/dan [koeficijent varijacije: 40%]) nakon postizanja maksimalne promjene u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s prvom dozom (252 ml/dan [koeficijent varijacije: 37%]); ovo se smanjenje klirensa s vremenom ne smatra klinički značajnim. Geometrijska srednja vrijednost (koeficijent varijacije %) za terminalni poluvijek iznosi 22 dana (32%) u stanju dinamičke ravnoteže.

### Linearnost/nelinearnost

Izloženost pembrolizumabu izražena vršnom koncentracijom ( $C_{max}$ ) ili područjem ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena (AUC) povećavala se proporcionalno dozi unutar doznog raspona za djelotvornost. Koncentracije pembrolizumaba u stanju dinamičke ravnoteže dostignute su do 16. tjedna liječenja s ponovljenim doziranjem svaka 3 tjedna, a sistemska akumulacija iznosila je 2,1 puta. Medijan najnižih koncentracija ( $C_{min}$ ) u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je približno 22 µg/ml kod primjene doze od 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna, te 29 µg/ml kod primjene doze od 200 mg svaka 3 tjedna. Medijan područja ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže tijekom 3 tjedna ( $AUC_{0-3\text{tjedna}}$ ) iznosio je 794 µg•dan/ml kod primjene doze od 2 mg/kg TT svaka 3 tjedna te 1053 µg•dan/ml kod primjene doze od 200 mg svaka 3 tjedna.

Nakon primjene pembrolizumaba u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna u bolesnika s kHL-om, opaženi medijan  $C_{min}$  u stanju dinamičke ravnoteže bio je do 40% veći nego kod drugih vrsta tumora liječenih istom dozom; međutim, raspon najnižih koncentracija je sličan. Nema zamjetnih razlika u medijanu  $C_{max}$  između kHL-a i drugih vrsta tumora. Na temelju dostupnih podataka o sigurnosti primjene kod kHL-a i drugih vrsta tumora, te razlike nisu klinički značajne.

### Posebne populacije

Učinci različitih kovarijanata na farmakokinetiku pembrolizumaba ocjenjivali su se u populacijskim farmakokinetičkim analizama. Sljedeći faktori nisu imali klinički važnog učinka na klirens pembrolizumaba: dob (raspon: 15-94 godine), spol, rasa, blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega, blago ili umjereno oštećenje funkcije jetre i tumorsko opterećenje. Odnos između tjelesne težine i klirensa podupire primjenu kako fiksne doze tako i doziranja prema tjelesnoj težini za postizanje odgovarajuće i podjednake kontrole izloženosti. Izloženost pembrolizumabu kod doziranja prema tjelesnoj težini (2 mg/kg TT svaka 3 tjedna) u pedijatrijskih bolesnika ( $\geq 3$  do 17 godina) usporedive su s onima koje se postižu u odraslih kod primjene iste doze.

### Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na klirens pembrolizumaba ocjenjivao se u populacijskim farmakokinetičkim analizama u bolesnika s blagim ili umjerenum oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu pembrolizumaba između bolesnika s blagim ili umjerenum oštećenjem funkcije bubrega i onih s normalnom bubrežnom funkcijom. Pembrolizumab se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na klirens pembrolizumaba ocjenjivao se u populacijskim farmakokinetičkim analizama u bolesnika s blagim ili umjerenum oštećenjem funkcije jetre (definiranim prema kriterijima za ocjenjivanje poremećaja jetrene funkcije Američkog nacionalnog instituta za rak) u usporedbi s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu pembrolizumaba između bolesnika s blagim ili umjerenum oštećenjem funkcije jetre i onih s normalnom jetrenom funkcijom. Pembrolizumab se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Sigurnost pembrolizumaba ocjenjivala se u 1-mjesečnom i 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u makaki majmuna kojima su primjenjivane intravenske doze od 6, 40 ili 200 mg/kg TT jedanput na tjedan u 1-mjesečnom ispitivanju odnosno jedanput svaka dva tjedna u 6-mjesečnom ispitivanju, nakon čega je uslijedilo 4-mjesečno razdoblje bez liječenja. Nisu primijećeni nikakvi toksikološki značajni nalazi, a razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u oba je ispitivanja iznosila  $\geq 200$  mg/kg TT, a njome je postignuta izloženost 19 odnosno 94 puta viša od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene doza od 10 odnosno 2 mg/kg TT. NOAEL je bio 74 puta viši od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene doze od 200 mg.

Nisu provedena ispitivanja učinka pembrolizumaba na reprodukciju u životinja. Smatra se da je PD-1/PD-L1 put uključen u održavanje tolerancije na plod za vrijeme trudnoće. U modelima skotnosti miševa i štakora pokazalo se da blokada PD-L1 signalizacije smanjuje toleranciju na plod i dovodi do povećane stope gubitka ploda.

Nisu provedena ispitivanja učinaka pembrolizumaba na plodnost u životinja. U 1-mjesečnim i 6-mjesečnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u majmuna nisu zabilježeni primjetni učinci na reproduktivne organe mužjaka i ženki; međutim, mnoge životinje u tim ispitivanjima nisu bile spolno zrele.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin

L-histidinklorid hidrat

saharoza  
polisorbat 80 (E433)  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

## 6.3 Rok valjanosti

### Neotvorena bočica

2 godine.

### Nakon pripreme infuzije

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu potrebno je odmah primijeniti. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati. Ako se ne primjeni odmah, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka KEYTRUDA tijekom 96 sati na temperaturi od 2°C do 8°C. To razdoblje čuvanja od 96 sati može uključivati do 6 sati čuvanja na sobnoj temperaturi (ispod ili na 25°C). Ako se boćice i/ili infuzijske vrećice čuvaju u hladnjaku, prije primjene mora se pričekati da se ugriju na sobnu temperaturu.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

4 ml koncentrata u prozirnoj staklenoj boćici (staklo tipa I) od 10 ml s obloženim sivim klorbutilnim ili brombutilnim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s tamnoplavom *flip-off* kapicom, koji sadrži 100 mg pembrolizumaba.

Jedno pakiranje sadrži jednu boćicu.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Priprema i primjena infuzije

- Nemojte tresti boćicu.
- Pričekajte da se boćica ugrije na sobnu temperaturu (25°C ili manje).
- Boćica s tekućinom se prije razrjeđivanja može čuvati izvan hladnjaka (na temperaturi od 25°C ili manje) najviše 24 sata.
- Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se uočila moguća prisutnost čestica i promjena boje. Koncentrat je bistra do blago opalescentna, bezbojna do bijedo žuta otopina. Bacite boćicu ako u njoj primijetite vidljive čestice.
- Izvucite željeni volumen od najviše 4 ml (100 mg) koncentrata i prenesite ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze od 50 mg/ml (5%) kako biste pripremili razrijeđenu otopinu konačne koncentracije od 1 do 10 mg/ml. Svaka boćica sadrži višak punjenja od 0,25 ml (jedna boćica sadrži ukupno 4,25 ml) kako bi se osiguralo izvlačenje 4 ml koncentrata. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući.
- S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu potrebno je odmah primijeniti. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati. Ako se ne primjeni odmah, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka KEYTRUDA tijekom 96 sati na temperaturi od 2°C do 8°C. To

razdoblje čuvanja od 96 sati može uključivati do 6 sati čuvanja na sobnoj temperaturi (ispod ili na 25°C). Ako se boćice i/ili infuzijske vrećice čuvaju u hladnjaku, prije primjene mora se pričekati da se ugriju na sobnu temperaturu. U razrijedenoj otopini mogu se vidjeti prozirne do bijele proteinske čestice. Primijenite otopinu za infuziju intravenski tijekom 30 minuta koristeći sterilan, nepirogen, ugrađeni (*in-line*) ili pričvršni (*add-on*) filter veličine 0,2-5 µm male sposobnosti vezanja proteina.

- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.
- KEYTRUDA je namijenjena isključivo za jednokratnu uporabu. Bacite sav lijek koji je preostao u boćici.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1024/002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. srpnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. ožujka 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVODAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVODAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

AstraZeneca Pharmaceuticals LP  
Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633 Research Court  
Frederick, Maryland 21703  
SAD

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

MSD Biotech B.V.  
Vollenhovemeer 2  
5347 JV Oss  
Nizozemska

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)  
6701 Kaiser Drive  
Fremont, California 94555  
SAD

MSD International GmbH (DUB)  
Drynam Road  
Swords, Dublin K67 P263  
Irsko

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgija

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlјat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prija stavljanja u promet lijeka KEYTRUDA u svakoj zemlji članici nositelj odobrenja mora s nacionalnim regulatornim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijski medij, način distribucije i bilo koji drugi aspekt programa.

Edukacijski program namijenjen je povećanju svijesti bolesnika i/ili njihovih skrbnika o znakovima i simptomima važnima za rano prepoznavanje/identifikaciju mogućih imunološki uzrokovanih nuspojava.

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj zemlji članici gdje je KEYTRUDA stavlјena u promet, svi zdravstveni radnici i bolesnici/skrbnici za koje se očekuje da će propisivati i primati lijek KEYTRUDA imaju pristup/dobiju edukacijski materijal za bolesnika.

**Edukacijski materijal za bolesnika** mora sadržavati:

- karticu za bolesnika

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Opis glavnih znakova ili simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava i važnost toga da se nadležnog liječnika odmah obavijesti ako se ti simptomi pojave
- Važnost toga da bolesnik ne pokušava samostalno liječiti nikakve simptome bez prethodnog savjetovanja sa svojim zdravstvenim radnikom
- Važnost toga da bolesnik uvijek sa sobom nosi karticu za bolesnika i pokaže je pri svakom posjetu drugim zdravstvenim radnicima osim onom koji mu je propisao lijek (npr. zdravstvenim radnicima u hitnoj službi).

Kartica podsjeća bolesnike na najvažnije simptome koje odmah moraju prijaviti liječniku/medicinskoj sestri. Ona sadrži i naputke da se zabilježe kontaktni podaci nadležnog liječnika te upozorenje drugim liječnicima da se bolesnik liječi lijekom KEYTRUDA

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
<p>1. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Nositelj odobrenja mora dostaviti završno izvješće o ispitivanju za ispitivanje P204: randomizirano, otvoreno kliničko ispitivanje faze III, u kojem se pembrolizumab uspoređuje s brentuximab vedotinom u ispitanika s relapsirajućim ili refraktornim klasičnim Hodgkinovim limfomom – Završno izvješće o ispitivanju</p>	4. tromjeseče 2025.
<p>2. Potrebno je dodatno istražiti vrijednost bioloških biljega za predviđanje djelotvornosti pembrolizumaba, konkretno:</p> <p>Potrebljano je istražiti dodatne biološke biljege osim statusa ekspresije PD-L1 utvrđenog imunohistokemijom (IHC) (npr. PD-L2, RNK potpis itd.) na temelju kojih bi se mogla predvidjeti djelotvornost pembrolizumaba, kao i dodatne informacije o obrascima ekspresije PD-L1 dobivene u ispitivanju adjuvantnog liječenja reseciranog melanoma stadija II (KN716) koje je u tijeku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genomske analize pomoću sekvencioniranja cijelog eksoma i/ili RNK sekvene (npr. RNK genski potpisi tvrtke <i>Nanostring</i>)</li> <li>• Imunohistokemijsko bojenje PD-L2</li> <li>• Podaci o profiliranju RNK i proteoma u serumu</li> </ul>	4. tromjeseče 2024.
<p>3. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Nositelj odobrenja mora dostaviti završno izvješće o ispitivanju preživljjenja bez recidiva / preživljjenja bez distalnih metastaza (RFS/DMFS) i podatke o ukupnom preživljjenju (OS) za ispitivanje KN054: kliničko ispitivanje faze III, u kojem se pembrolizumab (MK-3475) ocjenjuje u ispitanika podvrgnutih potpunoj resekciji visokorizičnog melanoma stadija III - Završno izvješće o ispitivanju</p>	4. tromjeseče 2027.
<p>4. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): kako bi se dodatno karakterizirala djelotvornost lijeka Keytruda u bolesnika s MSI-H/dMMR karcinomima želuca, žučnog mjeđuhra i vodova i karcinomom tankog crijeva, nositelj odobrenja mora dostaviti rezultate ispitivanja, uključujući podatke za ORR, iz Kohorti K i L ispitivanja KEYNOTE-158, ispitivanja faze II s pembrolizumabom (MK-3475) u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima koji su primili prethodnu terapiju.</p>	1. tromjeseče 2025.
<p>5. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): kako bi se dodatno karakterizirala djelotvornost pembrolizumaba kao adjuvantnog liječenja u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina s melanomom stadija IIB ili IIC, nositelj odobrenja mora dostaviti planom liječenja specificiranu interim analizu OS-a za ispitivanje KN716: kliničko ispitivanje faze III u kojem se pembrolizumab (MK-3475) ocjenjuje u ispitanika podvrgnutih potpunoj resekciji visokorizičnog melanoma stadija II – Izvješće o kliničkom ispitivanju.</p>	4. tromjeseče 2028.
<p>6. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): kako bi se dodatno karakterizirala djelotvornost lijeka Keytruda kao adjuvantnog liječenja u odraslih osoba s karcinomom pluća nemalih stanica koji su izloženi visokom riziku od recidiva, nositelj odobrenja mora dostaviti rezultate završne analize OS-a iz ispitivanja KEYNOTE-091. Nositelj odobrenja mora dostaviti ažurirane podatke o liječenju nakon progresije bolesti, a naročito o pohrani i aktivnosti inhibitora PD(L)1 u bolesnika koji su prethodno primali adjuvantnu terapiju pembrolizumabom – Završno izvješće o ispitivanju.</p>	3. tromjeseče 2026.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
pembrolizumab  
100 mg/4 ml

**2. NAVOĐENJE DJELATNE (IH) TVARI**

Jedna bočica od 4 ml sadrži 100 mg pembrolizumaba. Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg pembrolizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbat 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.  
Samo za jednokratnu uporabu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Razrijeđena otopina može se čuvati najviše 96 sati u hladnjaku (2°C – 8°C).

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1024/002 (1 bočica)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
pembrolizumab  
100 mg/4 ml  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

### **KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju pembrolizumab**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je sačuvati karticu za bolesnika za vrijeme liječenja.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je KEYTRUDA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek KEYTRUDA
3. Kako ćete primiti lijek KEYTRUDA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek KEYTRUDA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je KEYTRUDA i za što se koristi**

KEYTRUDA sadrži djelatnu tvar pembrolizumab, koji je monoklonsko protutijelo. KEYTRUDA djeluje tako da pomaže Vašem imunološkom sustavu u borbi protiv raka.

KEYTRUDA se koristi u odraslih osoba za liječenje:

- jedne vrste raka kože koji se zove melanom
- jedne vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica
- jedne vrste raka koji se zove klasični Hodgkinov limfom
- jedne vrste raka koji se zove rak mokraćnog mjehura (urotelni karcinom)
- jedne vrste raka glave i vrata koji se zove karcinom skvamoznih stanica glave i vrata
- jedne vrste raka bubrega koji se zove karcinom bubrežnih stanica
- jedne vrste raka za koji je utvrđeno da je visoke mikrosatelitske nestabilnosti (MSI-H) ili s nedostatkom mehanizma popravka pogrešno spojenih baza (dMMR) u debelom crijevu ili rektumu (koji se zove kolorektalni rak), maternici (koji se zove rak endometrija), želucu (koji se zove rak želuca), tankom crijevu (koji se zove rak tankog crijeva) ili žučovodu ili žučnom mjehuru (koji se zove rak žučnog mjehura i vodova)
- jedne vrste raka koji se zove karcinom jednjaka
- jedne vrste raka dojke koji se zove trostruko negativan rak dojke
- jedne vrste raka maternice koji se zove karcinom endometrija
- jedne vrste raka koji se zove rak vrata maternice
- jedne vrste raka želuca koji se zove adenokarcinom želuca ili gastreozofagealnog spoja
- jedne vrste raka žučovoda ili žučnog mjehura koji se zove rak žučnog mjehura i vodova

KEYTRUDA se koristi u djece i adolescenata:

- u dobi od 3 ili više godina za liječenje jedne vrste raka koji se zovi klasični Hodgkinov limfom
- u dobi od 12 ili više godina za liječenje jedne vrste raka koji se zove melanom

Bolesnicima se KEYTRUDA daje kada im se rak proširio ili se ne može ukloniti kirurškim zahvatom.

Bolesnicima se KEYTRUDA daje nakon kirurškog zahvata provedenog radi uklanjanja melanoma, raka pluća nemalih stanica ili karcinoma bubrežnih stanica, kako bi se spriječila ponovna pojava raka (adjuvantna terapija).

Bolesnicima se KEYTRUDA daje prije kirurškog zahvata (neoadjuvantna terapija) radi liječenja raka pluća nemalih stanica ili trostruko negativnog raka dojke, a zatim se primjena lijeka KEYTRUDA nastavlja i nakon kirurškog zahvata (adjuvantna terapija) kako bi se spriječila ponovna pojava raka.

KEYTRUDA se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka. Važno je da pročitate upute o lijeku i za te druge lijekove. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku.

## **2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek KEYTRUDA**

Ne smijete primiti lijek KEYTRUDA

- ako ste alergični na pembrolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. "Sadržaj pakiranja i druge informacije"). Obratite se svom liječniku ukoliko niste sigurni.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek KEYTRUDA.

Prije nego što primite lijek KEYTRUDA, recite svom liječniku ako:

- imate autoimunu bolest (stanje u kojem tijelo napada vlastite stanice)
- imate upalu pluća ili upalu plućnog tkiva (koja se naziva pneumonitis)
- ste ranije primali ipilimumab, drugi lijek za liječenje melanoma, i imali ozbiljne nuspojave zbog tog lijeka
- ste imali alergijsku reakciju na druga liječenja monoklonskim protutijelima
- imate ili ste imali kroničnu virusnu infekciju jetre, uključujući hepatitis B (HBV) ili hepatitis C (HCV)
- imate infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA)
- imate oštećenje jetre
- imate oštećenje bubrega
- imate presađen solidni organ (unutarnji organ čvrste građe) ili ste podvrgnuti presađivanju koštane srži (matičnih stanica) kod kojeg su korištene matične stanice darivatelja (alogeno presađivanje)

Tijekom liječenja lijekom KEYTRUDA možete imati neke ozbiljne nuspojave. Ove nuspojave mogu ponekad biti opasne po život i mogu dovesti do smrti. Ove se nuspojave mogu dogoditi bilo kada za vrijeme liječenja ili čak nakon što je Vaše liječenje završilo. Možete imati i više od jedne nuspojave u isto vrijeme.

Ako imate bilo koje od navedenih stanja, odmah nazovite ili posjetite svog liječnika. Vaš liječnik Vam može dati druge lijekove kako bi se spriječile teže komplikacije i smanjili simptomi. Vaš liječnik može odgoditi sljedeću dozu lijeka KEYTRUDA ili prekinuti Vaše liječenje lijekom KEYTRUDA.

- upalu pluća, koja može uključivati nedostatak zraka, bol u prsnom košu ili kašalj
- upalu crijeva, koja može uključivati proljev ili učestalije pražnjenje crijeva nego inače, crne, katranaste i ljepljive stolice ili stolice koje sadrže krv ili sluz, jake bolove u trbuhu ili osjetljivost trbuha na dodir, mučninu, povraćanje
- upalu jetre, koja može uključivati mučninu ili povraćanje, smanjen osjećaj gladi, bol s desne strane trbuha, žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću ili povećanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica
- upalu bubrega, koja može uključivati promjene u količini ili boji mokraće
- upalu žlijezda koje luče hormone (osobito štitnjače, hipofize i nadbubrežnih žlijezda), koja može uključivati ubrzane otkucaje srca, gubitak tjelesne težine, pojačano znojenje, povećanje tjelesne težine, gubitak kose, osjećaj hladnoće, zatvor, dublji glas, bolove u mišićima, omaglicu ili nesvjesticu, glavobolje koje ne prolaze ili neuobičajenu glavobolju
- šećernu bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (kiselinu u krvi uzrokovana šećernom bolešću), čiji simptomi mogu uključivati osjećaj gladi ili žeđi jači nego obično, učestaliju

potrebu za mokrenjem ili gubitak tjelesne težine, umor ili mučninu, bol u trbuhi, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost, sladak miris daha, sladak ili metalan okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja

- upalu očiju, koja može uključivati promjene vida
- upalu mišića, koja može uključivati bol ili slabost u mišićima
- upalu srčanog mišića, koja može uključivati nedostatak zraka, nepravilne otkucaje srca, umor ili bol u prsnom košu
- upalu gušterića koja može uključivati bol u trbuhi, mučninu i povraćanje
- upalu kože, koja može uključivati osip, svrbež, mjeđuriće na koži, ljuštenje kože ili ranice, i/ili vrijedove u ustima ili na sluznici nosa, grla ili genitalnog područja
- poremećaj imunološkog sustava koji može zahvatiti pluća, kožu, oči i/ili limfne čvorove (sarkoidoza)
- upalu mozga, koja može uključivati smetenost, vrućicu, poteškoće s pamćenjem ili napadaje (encefalitis)
- bol, utrnulost, trnce ili slabost u rukama ili nogama; tegobe s mokraćnim mjeđurom ili crijevima, uključujući češću potrebu za mokrenjem, nemogućnost zadržavanja mokraće, otežano mokrenje i zatvor (mijelitis)
- upalu i nastanak ožiljaka u žućnim vodovima, što može uključivati bol u gornjem desnom dijelu trbuha, oticanje jetre ili slezene, umor, svrbež ili žutu boju kože ili bjeloočnica (sklerozirajući kolangitis)
- upalu želuca (gastritis)
- smanjenu funkciju paratiroidne žlijezde, što može uključivati grčeve mišića, umor i slabost (hipoparatiorezoza)
- reakcije na infuziju, koje mogu uključivati nedostatak zraka, svrbež ili osip, omaglicu ili vrućicu

**Komplikacije, uključujući reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host-disease, GVHD*), u osoba podvrgnutih presadijanju koštane srži (matičnih stanica) kod kojeg se koriste matične stanice darivatelja (alogeno presadijanje).** Ove komplikacije mogu biti teške i mogu dovesti do smrtnog ishoda. Mogu se javiti ako ste ovu vrstu presadijanja primili u prošlosti ili ako joj se podvrgnete u budućnosti. Lječnik će Vas nadzirati kako bi uočio znakove i simptome, koji mogu uključivati kožni osip, upalu jetre, bol u trbuhi ili proljev.

### Djeca i adolescenti

KEYTRUDA se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 18 godina, uz izuzetak djece:

- s klasičnim Hodgkinovim limfomom u dobi od 3 ili više godina
- s melanomom u dobi od 12 ili više godina.

### Drugi lijekovi i KEYTRUDA

Obavijestite svog liječnika

- Ako uzimate druge lijekove koji slabe Vaš imunološki sustav. Primjeri mogu uključivati kortikosteroide, poput prednizona. Ovi lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka KEYTRUDA. Međutim, jednom kad započnete liječenje lijekom KEYTRUDA Vaš liječnik Vam može dati kortikosteroide kako bi se smanjile nuspojave koje možete imati uz lijek KEYTRUDA. Kortikosteroide ćete možda dobiti i prije nego što primite lijek KEYTRUDA u kombinaciji s kemoterapijom radi sprječavanja i/ili ublažavanja mučnine, povraćanja i drugih nuspojava koje uzrokuje kemoterapija.
- Ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### Trudnoća

- Ne smijete primati lijek KEYTRUDA ako ste trudni, osim ako Vam to izričito ne preporuči Vaš liječnik.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obavijestite o tome svog liječnika.
- KEYTRUDA može naškoditi nerođenu djetetu ili uzrokovati njegovu smrt.
- Ako ste žena koja može zatrudnjiti, morate koristiti odgovarajuću metodu kontrole začeća tijekom liječenja lijekom KEYTRUDA i još najmanje 4 mjeseca nakon primanja posljednje doze.

### **Dojenje**

- Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika.
- Nemojte dojiti dok primate lijek KEYTRUDA.
- Nije poznato izlučuje li se KEYTRUDA u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

KEYTRUDA malo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Omaglica, umor ili slabost su moguće nuspojave lijeka KEYTRUDA. Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima nakon što primite lijek KEYTRUDA, osim ako ste posve sigurni da se osjećate dobro.

### **3. Kako ćete primiti lijek KEYTRUDA**

Lijek KEYTRUDA primat ćete u bolnici ili klinici, pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju raka.

- Preporučena doza lijeka KEYTRUDA u odraslih je ili 200 mg svaka 3 tjedna ili 400 mg svakih 6 tjedana.
- Preporučena doza lijeka KEYTRUDA u djece i adolescenata s klasičnim Hodgkinovim limfomom u dobi od 3 ili više godina i u adolescenata s melanomom u dobi od 12 ili više godina iznosi 2 mg/kg tjelesne težine (do najviše 200 mg) svaka 3 tjedna.
- Liječnik će Vam davati lijek KEYTRUDA infuzijom u venu (intravenski) tijekom približno 30 minuta.
- Vaš će liječnik odlučiti koliko ciklusa liječenja trebate primiti.

#### **Ako propustite primiti lijek KEYTRUDA**

- Odmah nazovite liječnika kako biste dogovorili novi termin.
- Vrlo je važno da ne propustite primiti dozu ovog lijeka.

#### **Ako prestanete primati lijek KEYTRUDA**

Prekid liječenja mogao bi zaustaviti učinak ovog lijeka. Nemojte prekinuti liječenje lijekom KEYTRUDA ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom.

Ako imate dodatnih pitanja o svom liječenju, obratite se svom liječniku.

Ove podatke ćete također naći i u kartici za bolesnika koju Vam je dao Vaš liječnik. Važno je sačuvati tu karticu i pokazati je svom partneru ili osobama koje skrbe za Vas.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Tijekom liječenja lijekom KEYTRUDA možete imati neke ozbiljne nuspojave. Pogledajte dio 2.

Kod primjene pembrolizumaba samog prijavljene su sljedeće nuspojave:

#### **Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- smanjena aktivnost štitnjače
- smanjen osjećaj gladi
- glavobolja
- nedostatak zraka; kašalj
- proljev; bol u trbuhi; mučnina; povraćanje; zatvor
- svrbež; osip kože
- bol u mišićima i kostima; bol u zglobovima
- osjećaj umora; neuobičajen umor ili slabost; oticanje; vrućica

### **Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- infekcija pluća
- smanjen broj krvnih pločica (povećana sklonost nastanku modrica ili krvarenju); smanjen broj bijelih krvnih stanica (neutrofila, limfocita)
- reakcije povezane s infuzijom ovog lijeka
- prekomjerna aktivnost štitnjače; navala vrućine
- smanjene vrijednosti natrija, kalija ili kalcija u krvi
- poteškoće sa spavanjem
- omaglica; upala živaca koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama; manjak energije; promjena osjeta okusa
- suho oko
- poremećaj srčanog ritma
- visok krvni tlak
- upala pluća
- upala crijeva; suha usta
- upala jetre
- izdignut crveni osip, ponekad praćen mjeđurićima; upala kože; gubitak boje na nekim dijelovima kože; suha koža koja svrbi; gubitak kose; kožne promjene nalik aknama
- bolovi i osjetljivost mišića; bol u rukama ili nogama; bol u zglobovima praćena oticanjem
- bolest nalik gripi; zimica
- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi; povišene vrijednosti kalcija u krvi; odstupanja u nalazima testova funkcije bubrega

### **Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukocita); upalni odgovor usmjeren protiv krvnih pločica; povećan broj bijelih krvnih stanica (eozinofila)
- poremećaj imunološkog sustava koji može zahvatiti pluća, kožu, oči i/ili limfne čvorove (sarkoidoza)
- smanjeno izlučivanje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde; upala hipofize, žlijezde smještene na bazi mozga; upala štitnjače
- šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu
- stanje u kojem mišići postaju slabi i lako se zamaraju; napadaj
- upala očiju; bol, nadraženost, svrbež ili crvenilo oka; neugodna osjetljivost na svjetlost; mrlje u vidnom polju
- upala srčanog mišića koja se može očitovati kao nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, umor ili bol u prsnom košu; nakupljanje tekućine oko srca; upala ovojnica srca
- upala gušteriće; upala želuca; vrijed koji nastaje na unutarnjoj stijenci želuca ili na gornjem dijelu tankog crijeva
- zadebljala izraslina na koži, ponekad prekrivena ljuskicama; malene kvržice, izrasline ili rane na koži; promjene boje kose
- upala ovojnica koja okružuje tective
- upala bubrega
- povišene vrijednosti amilaze, enzima koji razgrađuje škrob

### **Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)**

- stanje poznato pod nazivom hemofagocitna limfohistiocitoza, kod kojeg imunološki sustav stvara previše histiocita i limfocita, stanica koje služe za borbu protiv infekcije, a što posljedično može uzrokovati različite simptome; upalni odgovor usmjeren protiv crvenih krvnih stanica; osjećaj slabosti, ošamućenosti, nedostatka zraka ili ako Vaša koža izgleda bijedo (znak niskih razina crvenih krvnih stanica, moguće zbog vrste anemije koja se naziva izolirana aplazija crvene krvne loze)
- smanjena funkcija paratiroidne žlijezde, koja se može očitovati kao grčevi mišića, umor i slabost
- privremena upala živaca koja uzrokuje bol, slabost i paralizu ekstremiteta (Guillain-Barréov sindrom); upala mozga, koja se može očitovati kao smetenost, vrućica, poteškoće s pamćenjem ili napadaji (encefalitis); bol, utrnulost, trnci ili slabost u rukama ili nogama; tegobe s

mokraćnim mjehurom ili crijevima, uključujući češću potrebu za mokrenjem, nemogućnost zadržavanja mokraće (urinarna inkontinencija) te otežano mokrenje i zatvor (mijelitis); oticanje vidnog živca koje može dovesti do gubitka vida u jednom ili oba oka, bol prilikom pokreta oka i/ili gubitak opažanja boja (optički neuritis); upala ovojnica oko leđne moždine i mozga, koja se može očitovati kao ukočenost vrata, glavobolja, vrućica, osjetljivost oka na svjetlost, mučnina ili povraćanje (meningitis)

- upala krvnih žila
- rupa na tankom crijevu
- upala žučnih vodova
- svrbež, mjehurići na koži, ljuštenje kože ili ranice, i/ili vrijedovi u ustima ili na sluznici nosa, grla ili genitalnog područja (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza); crvene potkožne kvržice osjetljive na dodir
- bolest kod koje imunosni sustav napada žljezde koje izlučuju tekućinu koja vlaži sluznice, kao što su suze i slina (Sjögrenov sindrom)
- upala mjejhura, koja se može očitovati kao učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kojima se pembrolizumab primjenjivao u kombinaciji s kemoterapijom:

#### **Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- smanjen broj crvenih krvnih stanica; smanjen broj bijelih krvnih stanica (neutrofila); smanjen broj krvnih pločica (povećana sklonost nastanku modrica ili krvarenju)
- smanjena aktivnost štitnjače
- smanjene vrijednosti kalija u krvi; smanjen osjećaj gladi
- poteškoće sa spavanjem
- upala živaca koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama; glavobolja
- nedostatak zraka; kašalj
- proljev; povraćanje; mučnina; bol u trbuhi; zatvor
- gubitak kose; svrbež; osip kože
- bol u mišićima i kostima; bol u zglobovima
- osjećaj umora; neuobičajen umor ili slabost; vrućica
- povišene vrijednosti jetrenog enzima alanin aminotransferaze u krvi; povišene vrijednosti jetrenog enzima aspartat aminotransferaze u krvi

#### **Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- infekcija pluća
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (neutrofila) praćen vrućicom; smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukocita, limfocita)
- reakcija povezana s infuzijom ovog lijeka
- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žljezde; upala štitnjače; prekomjerna aktivnost štitnjače
- smanjene vrijednosti natrija ili kalcija u krvi
- omaglica; promjena osjeta okusa; manjak energije
- suho oko
- poremećaj srčanog ritma
- visok krvni tlak
- upala pluća
- upala crijeva; upala želuca; suha usta
- upala jetre
- izdignut crveni osip, ponekad praćen mjehurićima; upala kože; kožne promjene nalik aknama; suha koža koja svrbi
- bolovi ili osjetljivost mišića; bol u rukama ili nogama; bol u zglobovima praćena oticanjem
- iznenadno oštećenje bubrega
- oticanje; bolest nalik gripi; zimica
- povišene vrijednosti bilirubina u krvi; povišene vrijednosti jetrenog enzima alkalne fosfataze u krvi; odstupanja u nalazima testova funkcije bubrega; povišene vrijednosti kalcija u krvi

**Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- povećan broj bijelih krvnih stanica (eozinofila)
- upala hipofize, žlijezde smještene na bazi mozga
- šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu
- upala mozga, koja se može očitovati kao smetenost, vrućica, poteškoće s pamćenjem ili napadaji (encefalitis); napadaj
- upala srčanog mišića, koja se može očitovati kao nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, umor ili bol u prsnom košu; nakupljanje tekućine oko srca; upala srčane ovojnice
- upala krvnih žila
- upala gušterače; vrijed koji nastaje na unutarnjoj stijenci želuca ili na gornjem dijelu tankog crijeva
- zadebljala izraslina na koži, ponekad prekrivena ljuskicama; gubitak boje na nekim dijelovima kože; malene kvržice, izrasline ili ranice na koži
- upala ovojnica koja okružuje tetine
- upala bubrega; upala mjeđura, koja se može očitovati kao učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha
- povišene vrijednosti amilaze, enzima koji razgrađuje škrob

**Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)**

- upalni odgovor usmjeren protiv crvenih krvnih stanica ili krvnih pločica
- poremećaj imunološkog sustava koji može zahvatiti pluća, kožu, oči i/ili limfne čvorove (sarkoidoza)
- smanjena funkcija paratiroidne žlijezde, koja se može očitovati kao grčevi mišića, umor i slabost
- stanje u kojem mišići postaju slabi i lako se zamaraju; privremena upala živaca koja uzrokuje bol, slabost i paralizu udova (Guillain-Barréov sindrom); oticanje vidnog živca koje može dovesti do gubitka vida u jednom ili oba oka, bol prilikom pokreta oka i/ili gubitak opažanja boja (optički neuritis)
- upala očiju; bol, nadraženost, svrbež ili crvenilo oka; neugodna osjetljivost na svjetlost; mrlje u vidnom polju
- rupa na tankom crijevu
- upala žučnih vodova
- svrbež, mjeđurići na koži, ljuštenje kože ili ranice, i/ili vrijedovi u ustima ili na sluznici nosa, grla ili genitalnog područja (Stevens-Johnsonov sindrom); crvene potkožne kvržice osjetljive na dodir; promjene boje kose
- bolest kod koje imunosni sustav napada žlijezde koje izlučuju tekućinu koja vlaži sluznice, kao što su suze i slina (Sjögrenov sindrom)

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kojima se pembrolizumab primjenjivao u kombinaciji s aksitinibom ili lenvatinibom:

**Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- infekcije mokraćnih puteva (povećana učestalost mokrenja i bol pri mokrenju)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- smanjena aktivnost štitnjače
- smanjen osjećaj gladi
- glavobolja; promjena osjeta okusa
- visok krvni tlak
- nedostatak zraka; kašalj
- proljev; bol u trbuhu; mučnina; povraćanje; zatvor
- kožni osip; svrbež
- bol u zglobovima; bol u mišićima i kostima; bol ili osjetljivost mišića; bol u rukama ili nogama
- osjećaj umora; neuobičajen umor ili slabost; oticanje; vrućica
- povišene vrijednosti lipaze, enzima koji razgrađuje masti; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi; odstupanja u nalazima testova funkcije bubrega

### **Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- infekcija pluća
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (neutrofila, limfocita, leukocita); smanjen broj krvnih pločica (povećana sklonost nastanku modrica ili krvarenju)
- reakcija povezana s infuzijom ovog lijeka
- smanjeno izlučivanje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde; prekomjerna aktivnost štitnjače; upala štitnjače
- smanjene vrijednosti natrija, kalija ili kalcija u krvi
- poteškoće sa spavanjem
- omaglica; upala živaca koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama; manjak energije
- suho oko
- poremećaj srčanog ritma
- upala pluća
- upala crijeva; upala gušterače; upala želuca; suha usta
- upala jetre
- izdignut crveni osip, ponekad praćen mjeđurićima; upala kože; suha koža; kožne promjene nalik aknama; gubitak kose
- bol u zglobovima praćena oticanjem
- upala bubrega
- bolest nalik gripi; zimica
- povišene vrijednosti amilaze, enzima koji razgrađuje škrob; povišene vrijednosti bilirubina u krvi; povišene vrijednosti jetrenog enzima alkalne fosfataze u krvi; povišene vrijednosti kalcija u krvi

### **Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- povećan broj bijelih krvnih stanica (eozinofila)
- upala hipofize, žlijezde smještene na bazi mozga
- šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu
- stanje u kojem mišići postaju slabi i lako se zamaraju; upala mozga, koja se može očitovati kao smetenost, vrućica, poteškoće s pamćenjem ili napadaji (encefalitis)
- upala očiju; bol, nadraženost, svrbež ili crvenilo oka; neugodna osjetljivost na svjetlost; mrlje u vidnom polju
- upala srčanog mišića, koja se može očitovati kao nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, umor ili bol u prsnom košu; nakupljanje tekućine oko srca
- upala krvnih žila
- vrijed koji nastaje na unutarnjoj stijenci želuca ili na gornjem dijelu tankog crijeva
- suha koža koja svrbi; zadebljala izraslina na koži, ponekad prekrivena ljuskicama; gubitak boje na nekim dijelovima kože; malene kvržice, izrasline ili ranice na koži; promjene boje kose
- upala ovojnica koja okružuje tetine

### **Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)**

- smanjena funkcija paratiroidne žlijezde, koja se može očitovati kao grčevi mišića, umor i slabost
- oticanje vidnog živca koje može dovesti do gubitka vida u jednom ili oba oka, bol prilikom pokreta oka i/ili gubitak opažanja boja (optički neuritis)
- rupa na tankom crijevu
- svrbež, mjeđurići na koži, ljuštenje kože ili ranice i/ili vrijedovi u ustima ili na sluznici nosa, grla ili genitalnog područja (toksična epidermalna nekroliza ili Stevens-Johnsonov sindrom)
- bolest kod koje imunosni sustav napada žlijezde koje izlučuju tekućinu koja vlaži sluznice, kao što su suze i slina (Sjögrenov sindrom)
- upala mjeđura, koja se može očitovati kao učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog

sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek KEYTRUDA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici boćice iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu potrebno je odmah primijeniti. Razrijeđena se otopina ne smije zamrzavati. Ako se ne primjeni odmah, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka KEYTRUDA tijekom 96 sati na temperaturi od 2°C do 8°C. To razdoblje čuvanja od 96 sati može uključivati do 6 sati čuvanja na sobnoj temperaturi (ispod ili na 25°C). Ako se boćice i/ili infuzijske vrećice čuvaju u hladnjaku, prije primjene mora se pričekati da se ugriju na sobnu temperaturu.

Neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što KEYTRUDA sadrži

Djelatna tvar je pembrolizumab.

Jedna boćica od 4 ml sadrži 100 mg pembrolizumaba.

Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg pembrolizumaba.

Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbat 80 i voda za injekcije.

### Kako KEYTRUDA izgleda i sadržaj pakiranja

KEYTRUDA je bistra do blago opalescentna, bezbojna do bijedo žuta otopina, (pH 5,2 – 5,8). Dostupna je u kutijama koje sadrže jednu staklenu boćicu.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

### Proizvodac

Organon Heist bv

Industriepark 30

2220 Heist-op-den-Berg

Belgija

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc\_belux@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dproc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.

Tηλ: +30 210 98 97 300

dproc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@merck.com

**France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dproc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Kύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u****Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Priprema i primjena infuzije

- Nemojte tresti bočicu.
- Pričekajte da se bočica ugrije na sobnu temperaturu ( $25^{\circ}\text{C}$  ili manje).
- Bočica s tekućinom se prije razrjeđivanja može čuvati izvan hladnjaka (na temperaturi od  $25^{\circ}\text{C}$  ili manje) najviše 24 sata.
- Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se uočila moguća prisutnost čestica i promjena boje. Koncentrat je bistra do blago opalescentna, bezbojna do bijedo žuta otopina. Bacite bočicu ako u njoj primijetite vidljive čestice.
- Izvucite željeni volumen od najviše 4 ml (100 mg) koncentrata i prenesite ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze od 50 mg/ml (5%) kako biste pripremili razrijedenu otopinu konačne koncentracije od 1 do 10 mg/ml. Svaka bočica sadrži višak punjenja od 0,25 ml (jedna bočica sadrži ukupno 4,25 ml) kako bi se osiguralo izvlačenje 4 ml koncentrata. Promiješajte razrijedenu otopinu nježno je okrećući.
- S mikrobiološkog stajališta, razrijedenu otopinu potrebno je odmah primijeniti. Razrijedena otopina ne smije se zamrzavati. Ako se ne primjeni odmah, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka KEYTRUDA tijekom 96 sati na temperaturi od  $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$ . To razdoblje čuvanja od 96 sati može uključivati do 6 sati čuvanja na sobnoj temperaturi (ispod ili na  $25^{\circ}\text{C}$ ). Ako se boćice i/ili infuzijske vrećice čuvaju u hladnjaku, prije primjene mora se pričekati da se ugriju na sobnu temperaturu. U razrijedenoj otopini mogu se vidjeti prozirne do bijele proteinske čestice. Primijenite otopinu za infuziju intravenski tijekom 30 minuta koristeći sterilan, nepirogen, ugrađeni (*in-line*) ili pričvršni (*add-on*) filter veličine 0,2-5  $\mu\text{m}$  male sposobnosti vezanja proteina.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.
- KEYTRUDA je namijenjena isključivo za jednokratnu uporabu. Bacite sav lijek koji je preostao u boćici.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.