

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

KEYTRUDA 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með 4 ml af þykkni inniheldur 100 mg pembrolizumab.

Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg pembrolizumab.

Pembrolizumab er einstofna manna and-PD-1 (anti-programmed cell death-1) mótefni (IgG4/kappa mótefnaflokkur með stöðuga breytingu á röð á Fc svæði) framleitt í eggjastokkafrumum kínaverskra hamstra með DNA raðbrigðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,2 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml þykkni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus til lítið eitt gulleit lausn, pH 5,2 – 5,8.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sortuæxli

KEYTRUDA er ætlað sem einlyfjameðferð við langt gengnu sortuæxli (ósкурðtæku eða með meinvörpum) hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri.

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað sem viðbótarmeðferð við sortuæxli á stigi IIB, IIC eða III hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem gengist hafa undir algjört brottmál (sjá kafla 5.1).

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC)

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi sem formeðferð og síðan áframhaldandi sem viðbótarmeðferð eitt og sér, er ætlað til meðferðar við skurðtæku lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá fullorðnum sem eru í mikilli hættu á endurkomu (forsendur fyrir vali, sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað sem viðbótarmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá fullorðnum sem eru í mikilli hættu á endurkomu eftir algjört brottmál og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi (forsendur fyrir vali, sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað sem fyrstavalsmeðferð (first-line treatment) við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum, hjá fullorðnum með æxli með PD-L1 tjáningu $\geq 50\%$ TPS (tumour proportion score), án EGFR eða ALK jákvæðra stökkbreytinga í æxli.

KEYTRUDA í samsettri meðferð með pemetrexed og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi er ætlað sem fyrstavalismeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð og ekki af flöguþekjugerð, með meinvörpum, hjá fullorðnum með æxli án EGFR eða ALK jákvæðra stökkbreytinga í æxli.

KEYTRUDA í samsettri meðferð með carboplatini og paclitaxeli eða nab-paclitaxeli er ætlað sem fyrstavalismeðferð við flöguþekjukrabbameini í lungum sem ekki er af smáfrumugerð, með meinvörpum hjá fullorðnum.

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundnu langt gengnu eða með meinvörpum hjá fullorðnum þar sem æxlin eru með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$ TPS og sem hafa fengið a.m.k. eina krabbameinslyfjameðferð áður. Sjúklingar með EGFR eða ALK jákvæðar stökkbreytingar í æxli eiga að fá marksækna meðferð áður en KEYTRUDA er gefið.

Illkynja miðþekjuæxli í fleiðru (MPM)

KEYTRUDA í samsettri meðferð með pemetrexedi og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi er ætlað sem fyrstavalismeðferð hjá fullorðnum með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í fleiðru sem ekki er með þekjulíka vefjagerð.

Hefðbundið Hodgkins eitlaæxli (cHL)

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum og börnum 3 ára og eldri með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð og samgena stofnfrumuígræðsla (ASCT) hefur brugðist, eða eftir minnst tvær fyrri meðferðir þegar samgena stofnfrumuígræðsla kemur ekki til greina sem meðferðarúrræði.

Þvagfæraþekjukrabbamein

KEYTRUDA í samsettri meðferð með enfortumab vedotini er ætlað sem fyrstavalismeðferð við þvagfæraþekjukrabbameini sem er óskurðtækt eða með meinvörpum hjá fullorðnum.

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við þvagfæraþekjukrabbameini sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum hjá fullorðnum sem hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf (sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við þvagfæraþekjukrabbameini sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum hjá fullorðnum, þegar krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin hentar ekki, sem eru með æxli sem tjá PD-L1 með CPS (combined positive score) ≥ 10 (sjá kafla 5.1).

Flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi (HNSCC)

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við skurðtæku staðbundnu langt gengnu flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi sem formeðferð, áframhaldið sem viðbótarmeðferð ásamt geislameðferð með eða án cisplatini samhliða og síðan sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum, sem eru með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með platínulyfi og 5-fluorouracil (5-FU) krabbameinslyfjameðferð er ætlað sem fyrstavalismeðferð við flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi með meinvörpum eða óskurðtækt endurkomið hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 (sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi, sem er endurkomið eða með meinvörpum hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með TPS $\geq 50\%$ og versnun á eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf (sjá kafla 5.1).

Nýrnafrumkrabbamein (RCC)

KEYTRUDA í samsettri meðferð með axitinibi er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumkrabbameini hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA í samsettri meðferð með lenvatinibi er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumkrabbameini hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum með nýrnafrumkrabbamein, í aukinni hættu á endurkomu eftir nýranám eða eftir nýranám og brott nám meinvarpa (forsendur fyrir vali, sjá kafla 5.1).

Krabbamein með mikinn óstöðugleika í örtunglum (microsatellite instability high (MSI-H)) eða óvirkni í mispörunarviðgerð (MMR óvirkni (mismatch repair deficient - dMMR))

Krabbamein í ristli eða endaparmi (CRC)

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað fyrir fullorðna með MSI-H eða dMMR krabbamein í ristli eða endaparmi samkvæmt eftirfarandi:

- sem fyrstavalsmeðferð við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum;
- sem meðferð við krabbameini í ristli eða endaparmi, óskurðtæku eða með meinvörpum, eftir fyrri samsetta meðferð sem innihélt flúorópýrímídín.

Krabbamein sem ekki er í ristli eða endaparmi

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað við MSI-H eða dMMR æxlum hjá fullorðnum með:

- legslímukrabbamein langt gengið eða endurkomið sem hefur ágerst við eða eftir fyrri meðferð sem innihélt platínulyf, óháð meðferðaráætlun, þegar læknaði skurðaðgerð eða geislameðferð eiga ekki við;
- krabbamein í maga, þörmum, smáþörmum eða gallvegi, óskurðtæk eða með meinvörpum og sjúkdómur hefur ágerst við eða eftir a.m.k. eina fyrri meðferð.

Krabbamein í vélinda

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi og flúorópýrímídíni er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við krabbameini í vélinda sem er staðbundið langt gengið, óskurðtækt eða með meinvörpum hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 10 (sjá kafla 5.1).

Þríeikvætt brjóstakrabbamein (TNBC)

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð sem formeðferð og síðan áframhaldandi sem viðbótarmeðferð eitt og sér eftir skurðaðgerð, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum einstaklingum með staðbundið langt gengið eða þríeikvætt brjóstakrabbamein á frumstigi með mikla hættu á endurkomu (sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð er ætlað til meðferðar við þríeikvæðu brjóstakrabbameini sem er staðbundið, endurkomið og óskurðtækt eða með meinvörpum hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 10 og sem hafa ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við meinvörpum (sjá kafla 5.1).

Legslímukrabbamein (EC)

KEYTRUDA í samsettri meðferð með carboplatini og paclitaxeli er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu eða endurkomnu krabbameini með uppruna í legslímu hjá fullorðnum, þegar altæk meðferð á við.

KEYTRUDA í samsettri meðferð með lenvatinibi er ætlað til meðferðar við langt gengnu eða endurkomnu legslímukrabbameini hjá fullorðnum þegar sjúkdómur hefur ágerst meðan á fyrri meðferð

sem inniheldur platínulyf stóð eða að henni lokinni óháð meðferðaráætlun, þegar læknaði skurðaðgerð eða geislameðferð eiga ekki við.

Leghálskrabbamein

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð (chemoradiotherapy) (ytri geislameðferð staðbundinna æxla fylgt eftir með næргеislun) er ætlað til meðferðar við staðbundnu langt gengnu leghálskrabbameini á FIGO 2014 stigi III – IVA hjá fullorðnum sem hafa ekki fengið endanlega meðferð (definitive therapy) áður.

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs er ætlað til meðferðar á leghálskrabbameini sem er viðvarandi (persistent) er endurkomið eða með meinvörpum hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 .

Kirtilkrabbamein í maga eða á mótum maga og vélinda

KEYTRUDA í samsettri meðferð með trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð með flúorópýrímidínlyfi og platínulyfi, er ætlað sem fyrstavalmeðferð við staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku eða með meinvörpum HER2-jákvæðu kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með flúorópýrímidínlyfi og platínulyfi er ætlað sem fyrstavalmeðferð við staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku eða með meinvörpum HER2-neikvæðu kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 (sjá kafla 5.1).

Gallvegakrabbamein (BTC)

KEYTRUDA í samsettri meðferð með gemcitabini og cisplatini er ætlað sem fyrstavalmeðferð við staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku eða með meinvörpum, gallvegakrabbameini hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu í krabbameinslækningum á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Sjúklingar sem fá pembrolizumab undir húð geta skipt yfir í pembrolizumab í bláæð við gjöf næsta áætlaða skammts. Sjúklingar sem fá pembrolizumab í bláæð geta skipt yfir í pembrolizumab undir húð við gjöf næsta áætlaða skammts.

Prófað fyrir PD-L1

Sé val á sjúklingum til meðferðar með KEYTRUDA byggt á PD-L1 tjáningu æxlis tilgreint í ábendingu, skal það staðfest með gilduðu prófi (sjá kafla 4.1, 4.4, 4.8 og 5.1).

Prófað fyrir MSI/MMR

Ef val á sjúklingum fyrir meðferð með KEYTRUDA sem byggist á MSI-H/dMMR stöðu æxlis er tilgreint í ábendingu, skal það staðfest með gilduðu prófi (sjá kafla 4.1 og 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af KEYTRUDA hjá fullorðnum er annaðhvort 200 mg á 3 vikna fresti eða 400 mg á 6 vikna fresti gefinn sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum.

Ráðlagður skammtur af KEYTRUDA sem einlyfjameðferð hjá börnum 3 ára og eldri með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli eða hjá unglingum 12 ára eða eldri með sortuæxli er 2 mg/kg líkamsþyngdar (að hámarki 200 mg) á 3 vikna fresti gefinn sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum.

Við notkun í samsettri meðferð sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir lyf í samsettu meðferðinni.

Sjúklingar eiga að fá meðferð með KEYTRUDA þangað til sjúkdómur versnar eða eiturveirker eru óásættanlegar (og allt að hámarksmeðferðarlengd, ef tilgreint fyrir ábendinguna). Ódæmigerð svörun (þ.e. skammvinn stækkun æxlis í upphafi eða nýjar smáar vefjaskemmdir á fyrstu mánuðunum og minnkun æxlis í kjölfarið) hefur komið fram. Ráðlagt er að halda meðferð áfram hjá klínískt stöðugum sjúklingum með vísbendingar um versnun sjúkdóms í upphafi þar til versnun sjúkdóms hefur verið staðfest.

Sem viðbótarmeðferð við sortuæxli, lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða nýrnafrumukrabbameini skal KEYTRUDA gefið þar til sjúkdómur tekur sig upp aftur, eiturveirker verður óásættanleg eða í allt að eitt ár.

Sem formeðferð og viðbótarmeðferð við skurðtæku lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eiga sjúklingar að fá formeðferð með KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með 4 skömmtum af 200 mg á 3 vikna fresti eða 2 skömmtum af 400 mg á 6 vikna fresti eða fram að versnun sjúkdóms sem útilokar lækningu skurðaðgerð (definitive surgery) eða ef óásættanleg eiturveirker kemur fram, fylgt eftir með viðbótarmeðferð með KEYTRUDA einlyfjameðferð með 13 skömmtum af 200 mg á 3 vikna fresti eða 7 skömmtum af 400 mg á 6 vikna fresti eða þar til sjúkdómur tekur sig upp aftur eða óásættanleg eiturveirker kemur fram. Sjúklingar sem finna fyrir versnun sjúkdóms sem útilokar lækningu skurðaðgerð eða óásættanlegri eiturveirker sem tengist KEYTRUDA sem formeðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð, eiga ekki að fá einlyfjameðferð með KEYTRUDA sem viðbótarmeðferð.

Sem formeðferð og viðbótarmeðferð við skurðtæku staðbundnu langt gengnu flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi, eiga sjúklingar að fá formeðferð með KEYTRUDA sem einlyfjameðferð með 2 skömmtum af 200 mg á 3 vikna fresti eða 1 skammti af 400 mg eða fram að versnun sjúkdóms sem útilokar lækningu skurðaðgerð eða ef óásættanleg eiturveirker kemur fram, fylgt eftir með viðbótarmeðferð með KEYTRUDA ásamt geislum með eða án cisplatini samhliða með 3 skömmtum af 200 mg á 3 vikna fresti eða 2 skömmtum af 400 mg á 6 vikna fresti sem áframhaldið er með KEYTRUDA sem einlyfjameðferð með 12 skömmtum af 200 mg á 3 vikna fresti eða 6 skömmtum af 400 mg á 6 vikna fresti eða þar til sjúkdómur tekur sig upp að nýju eða óásættanleg eiturveirker kemur fram. Sjúklingar sem finna fyrir versnun sjúkdóms sem útilokar lækningu skurðaðgerð eða óásættanlegri eiturveirker sem tengist KEYTRUDA einlyfjameðferð sem formeðferð eiga ekki að fá KEYTRUDA ásamt geislum með eða án cisplatins samhliða sem viðbótarmeðferð.

Sem formeðferð og viðbótarmeðferð við þríneikvæðu brjóstakrabbameini eiga sjúklingar að fá formeðferð með KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með 8 skömmtum af 200 mg á 3 vikna fresti eða 4 skömmtum af 400 mg á 6 vikna fresti eða fram að versnun sjúkdóms sem útilokar lækningu skurðaðgerð eða ef óásættanleg eiturveirker kemur fram, fylgt eftir með viðbótarmeðferð með KEYTRUDA einlyfjameðferð með 9 skömmtum af 200 mg á 3 vikna fresti eða 5 skömmtum af 400 mg á 6 vikna fresti eða þar til sjúkdómur tekur sig upp aftur eða óásættanleg eiturveirker kemur fram. Sjúklingar sem finna fyrir versnun sjúkdóms sem útilokar lækningu skurðaðgerð eða óásættanlegri eiturveirker sem tengist KEYTRUDA sem formeðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð, eiga ekki að fá einlyfjameðferð með KEYTRUDA sem viðbótarmeðferð.

Við staðbundnu langt gengnu leghálskrabbameini eiga sjúklingar að fá meðferð með KEYTRUDA samhliða krabbameinslyfja- og geislameðferð, sem fylgt er eftir með KEYTRUDA einlyfjameðferð. KEYTRUDA má gefa sem 200 mg á 3 vikna fresti eða 400 mg á 6 vikna fresti þar til sjúkdómur ágerist, óásættanlegar eiturveirker koma fram eða í allt að 24 mánuði.

Frestun skammta eða stöðvun meðferðar (sjá einnig kafla 4.4)

Engin skammtaminnkun KEYTRUDA er ráðlögð. Fresta skal eða hætta KEYTRUDA meðferð til að bregðast við aukaverkunum eins og lýst er í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar breytingar á meðferð með KEYTRUDA

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir	Alvarleiki	Breyting á meðferð
Lungnabólga (pneumonitis)	2. stigs	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	3. eða 4. Stigs eða endurkoma 2. Stigs	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Ristilbólga	2. eða 3. Stigs	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	4. stigs eða endurkoma 3. Stigs	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Nýrnabólga	2. stigs með kreatínín > 1,5 til ≤ 3-föld eðlileg efri mörk	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	≥ 3. Stigs með kreatínín > 3-föld eðlileg efri mörk	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Innkirtlakvillar	2. stigs nýrnahettubarkarskerðing (adrenal insufficiency) og heiladingulsbólga	Fresta meðferð þar til stjórn hefur náðst með hormónauppbót
	3. eða 4. Stigs nýrnahettubarkarskerðing eða heiladingulsbólga með einkennum Sykursýki af tegund 1 í tengslum við ≥ 3. Stigs blóðsykurshækkun (glúkósi > 250 mg/dl eða > 13,9 mmól/l) eða í tengslum við ketónblóðsýringu Ofstarfsemi skjaldkirtils ≥ 3. Stigs	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1* Hjá sjúklingum með 3. Eða 4. Stigs innkirtlakvilla sem ganga til baka að 2. Stigs eða lægra og stjórn næst á með hormónauppbótarmeðferð, ef henni hefur verið beitt, má hugleiða áframhaldandi meðferð með pembrolizumabi þegar dregið hefur verið úr notkun barkstera smám saman, ef þess þarf. Að öðrum kosti á að hætta meðferð.
	Vanstarfsemi skjaldkirtils	Hægt er að ná stjórn á vanstarfsemi skjaldkirtils með uppbótarmeðferð án þess að gera hlé á meðferð.
Lifrabólga ATHUGIÐ: vegna sjúklinga með nýrnafrumkrabbamein sem fá meðferð með pembrolizumabi í samsettri meðferð með axitinibi með hækkun lifrarensíma, sjá skammtaleiðbeiningar á eftir þessari töflu.	2. stigs með aspartat aminótransferasa (ASAT) eða alanín aminótransferasa (ALAT) > 3 til 5-föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín > 1,5 til 3-föld eðlileg efri mörk	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	Stig ≥ 3 með ASAT eða ALAT > 5-föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín > 3-föld eðlileg efri mörk	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
	Við meinvörp í lifur og 2. Stigs hækkun á ASAT eða ALAT við upphaf, lifrabólga með ASAT eða ALAT hækkun ≥ 50% sem varir ≥ 1 viku	Hætta meðferð fyrir fullt og allt

Húðviðbrögð	3. stigs eða grunur um Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	4. stigs eða staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir	Byggt á alvarleika og tegund aukaverkana (2. Eða 3. Stigs)	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	3. eða 4. Stigs hjartavöðvabólga 3. eða 4. Stigs heilabólga 3. eða 4. Stigs Guillain-Barré heilkenni	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
	4. stigs eða endurkoma 3. Stigs	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Innrennslistengd viðbrögð	3. eða 4. Stigs	Hætta meðferð fyrir fullt og allt

Athugið: Stigun eiturvekana er í samræmi við National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Ef meðferðartengdar eiturvekanir ganga ekki til baka að stigi 0-1 innan 12 vikna eftir síðasta skammt af KEYTRUDA eða ef ekki er hægt að minnka skammta barkstera í ≤ 10 mg prednisón eða jafngildi þess á sólarhring innan 12 vikna, á að hætta notkun KEYTRUDA fyrir fullt og allt.

Öryggi þess að hefja aftur pembrolizumab meðferð hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ónæmismiðlaða hjartavöðvabólgu liggur ekki fyrir.

Notkun KEYTRUDA, sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð, á að hætta fyrir fullt og allt vegna 4. Stigs aukaverkana eða endurkomu 3. Stigs ónæmismiðlaðra aukaverkana nema annað sé tekið fram í töflu 1.

Gera á hlé á meðferð með KEYTRUDA vegna 4. Stigs eiturvekana á blóð, eingöngu hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1.

KEYTRUDA í samsettri meðferð með axitinibi við nýrnafrumukrabbameini

Sjá SmPC varðandi skömmtun á axitinibi handa sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fá meðferð með KEYTRUDA í samsettri meðferð með axitinibi. Þegar það er notað í samsettri meðferð með pembrolizumabi má íhuga skammtaaukningu axitinibs umfram 5 mg upphafsskammt, með sex vikna millibili eða lengra (sjá kafla 5.1).

Vegna hækkunar á lifrarensímum hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fá meðferð með KEYTRUDA í samsettri meðferð með axitinibi:

- Ef ALAT eða ASAT ≥ 3 -föld eðlileg efri mörk en < 10 -föld eðlileg efri mörk án heildarbilirúbins samhliða ≥ 2 -föld eðlileg efri mörk, skal gera hlé á gjöf bæði KEYTRUDA og axitinibs þar til aukaverkanirnar hafa gengið til baka að stigi 0-1. Íhuga má meðferð með barksterum. Íhuga má að hefja gjöf að nýju (rechallenge) með stöku lyfi eða með báðum lyfjum í lotum (sequential rechallenge) þegar einkenni hafa gengið til baka. Ef gjöf axitinibs er reynd að nýju skal íhuga að minnka skammta eins og tekið er fram í SmPC fyrir axitinib.
- Ef ALAT eða ASAT ≥ 10 -föld eðlileg efri mörk eða > 3 -föld eðlileg efri mörk og heildarbilirúbín samhliða ≥ 2 -föld eðlileg efri mörk skal hætta notkun bæði KEYTRUDA og axitinibs fyrir fullt og allt og íhuga má meðferð með barksterum.

KEYTRUDA í samsettri meðferð með lenvatinibi

Í samsettri meðferð með lenvatinibi á að gera hlé á meðferð með öðru eða báðum lyfjunum ef við á. Fresta á gjöf lenvatinibs, minnka skammt eða stöðva meðferð í samræmi við leiðbeiningar í SmPC fyrir lenvatinib fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi. Ekki er ráðlagt að minnka skammta KEYTRUDA.

Sjúklingar sem fá meðferð með KEYTRUDA eiga að fá sjúklingakort og þá verður að upplýsa um áhættu af notkun KEYTRUDA (sjá einnig fylgiseðil).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. KEYTRUDA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrastarfsemi. KEYTRUDA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun KEYTRUDA hjá börnum yngri en 18 ára nema hjá börnum með sortuæxli eða hefðbundið Hodgkins eitlaæxli. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

Til að draga úr hættu á lyfjamistökum er mikilvægt að skoða merkimiða hettuglassins til að tryggja að rétt lyfjaform (í bláæð eða undir húð) sé undirbúið og gefið sjúklingnum í samræmi við lyfjaávisun.

KEYTRUDA innrennslisþykkni, lausn er eingöngu til notkunar í bláæð. KEYTRUDA innrennslisþykkni, lausn er ekki ætlað til notkunar undir húð. KEYTRUDA innrennslisþykkni, lausn skal gefa með innrennsli á 30 mínútum. Ekki má gefa KEYTRUDA í lyfjaformi sem er til notkunar í bláæð með þrýstingi (push) eða hraðri inndælingu í bláæð (bolus).

Ekki má nota KEYTRUDA innrennslisþykkni, lausn í staðinn fyrir eða ásamt pembrolizumabi til notkunar undir húð því að ráðlögð skömmtun og íkomuleiðir eru ólíkar.

Þegar KEYTRUDA er gefið sem hluti af samsettri krabbameinslyfjameðferð sem gefin er í bláæð skal gefa KEYTRUDA fyrst.

Þegar KEYTRUDA er gefið sem hluti af samsettri meðferð með enfortumab vedotini á að gefa KEYTRUDA á eftir enfortumab vedotini ef það er gefið sama dag.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Mat á PD-L1 stöðu

Við mat á PD-L1 stöðu æxlisins eru vel gildaðar og áreiðanlegar mæliaðferðir mikilvægar til að forðast falskt neikvæðar eða falskt jákvæðar niðurstöður.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir þ.m.t. alvarleg og banvæn tilvik hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab. Flestar ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem komu fram meðan á meðferð með

pembrolizumabi stóð gengu til baka og hægt var að ráða bót á þeim með því að gera hlé á meðferð með pembrolizumabi, gefa barkstera og/eða með stuðningsmeðferð. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir hafa einnig komið fram eftir síðasta skammt pembrolizumabs. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem hafa áhrif á fleiri en eitt líffærakerfi geta komið fram samtímis.

Ef grunur er um ónæmismiðlaðar aukaverkanir skal tryggja fullnægjandi mat til að staðfesta orsakir eða útiloka aðrar ástæður. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar á að fresta gjöf pembrolizumabs og gefa barkstera. Þegar einkenni hafa gengið til baka að ≤ 1 . stigi á að draga smám saman úr notkun barkstera og halda því áfram í a.m.k. einn mánuð. Byggt á takmörkuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem ekki var hægt að ná stjórn á með barksterum má hugleiða notkun annarra altækra ónæmisbælandi lyfja.

Notkun pembrolizumabs má hefja aftur innan 12 vikna frá seinasta skammti KEYTRUDA ef aukaverkanir ganga til baka að ≤ 1 . stigi og skammtur barkstera hefur verið minnkaður í ≤ 10 mg prednisón eða jafngildi þess á sólarhring.

Meðferð með pembrolizumabi verður að hætta fyrir fullt og allt vegna hvaða ónæmismiðluðu 3. stigs aukaverkunar sem er sem kemur aftur fram og vegna allra 4. stigs ónæmismiðlaðra eiturvekana, nema vegna innkirtlakvilla sem stjórn næst á með hormónauppbót (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Upplýsingar úr áhorfsrannsóknum benda til þess að hætta á ónæmismiðluðum aukaverkunum eftir meðferð með ónæmisvarðstöðvahemli geti verið aukin hjá sjúklingum með sjálfsnæmissjúkdóm samanborið við hjá sjúklingum sem ekki eru með sjálfsnæmissjúkdóm. Auk þess var algengt að undirliggjandi sjálfsnæmissjúkdómur blossaði upp en yfirleitt voru tilvikin væg og hægt að ráða bót á þeim.

Ónæmismiðluð lungnabólga (pneumonitis)

Greint hefur verið frá lungnabólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna lungnabólgu. Grun um lungnabólgu á að staðfesta með myndgreiningu og útiloka aðrar orsakir. Gefa á barkstera við ≥ 2 . stigs tilvikum (upphafsskammtur 1-2 mg/kg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess og síðan á að draga smám saman úr skömmtum), fresta skal gjöf pembrolizumabs vegna 2. stigs lungnabólgu og hætta meðferð fyrir fullt og allt vegna 3. stigs, 4. stigs eða vegna 2. stigs lungnabólgu sem kemur aftur fram (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðluð ristilbólga

Greint hefur verið frá ristilbólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna ristilbólgu og útiloka aðrar orsakir. Gefa á barkstera við ≥ 2 . stigs tilvikum (upphafsskammtur 1-2 mg/kg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess og síðan á að draga smám saman úr skömmtum), fresta skal gjöf pembrolizumabs vegna 2. stigs eða 3. stigs ristilbólgu og hætta meðferð fyrir fullt og allt vegna 4. stigs ristilbólgu eða endurkomu 3. stigs (sjá kafla 4.2). Hafa skal í huga hugsanlega gatmyndun í meltingarvegi.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Greint hefur verið frá lifrabólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til breytinga á lifrarstarfsemi (við upphaf meðferðar, reglulega meðan á meðferðinni stendur og eins og við á samkvæmt klínísku mati) og einkennum lifrabólgu og útiloka aðrar orsakir. Gefa á barkstera (upphafsskammtur 0,5-1 mg/kg/sólarhring (við 2. stigs tilvikum) og 1-2 mg/kg/sólarhring (vegna ≥ 3 . stigs tilvika) af prednisóni eða jafngildi þess og síðan á að draga smám saman úr skömmtum) og byggt á alvarleika hækkunar lifrarensíma á að fresta gjöf pembrolizumabs eða hætta henni fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Greint hefur verið frá nýrnabólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með breytingum á nýrnastarfsemi og útiloka aðrar orsakir truflunar á nýrnastarfsemi. Gefa á barkstera við ≥ 2 . stigs tilvikum (upphafsskammtur 1-2 mg/kg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess og síðan á að draga smám saman úr skömmtum) og byggt á alvarleika kreatínínhækkunar á að fresta gjöf

pembrolizumabs vegna 2. stigs og hætta henni fyrir fullt og allt vegna 3. stigs eða 4. stigs nýrnabólgu (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Við meðferð með pembrolizumabi hafa komið fram alvarlegir innkirtlakvillar þ. á m. nýrnahettubarkarskerðing, heiladingulsbólga, sykursýki af tegund 1, ketónblóðsýring af völdum sykursýki, vanstarfsemi skjaldkirtils og ofstarfsemi skjaldkirtils.

Langtímauppbótarmeðferð með hormónum getur verið nauðsynleg vegna ónæmismiðlaðra innkirtlakvilla.

Greint hefur verið frá nýrnahettubarkarskerðingu (frumkominni og afleiddri) hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab. Einnig hefur verið greint frá heiladingulsbólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna nýrnahettubarkarskerðingar og heiladingulsbólgu (þ.m.t. heiladingulsbilun) og útiloka aðrar orsakir. Gefa á barkstera til að meðhöndla nýrnahettubarkarskerðingu og aðra hormónauppbót eins og við á klínískt. Fresta skal gjöf pembrolizumabs vegna 2. stigs nýrnahettubarkarskerðingar eða heiladingulsbólgu þar til stjórn hefur náðst með hormónauppbót. Fresta skal eða hætta gjöf pembrolizumabs vegna 3. eða 4. stigs nýrnahettubarkarskerðingar eða heiladingulsbólgu með einkennum. Hugleiða má áframhaldandi meðferð með pembrolizumabi þegar dregið hefur verið úr notkun barkstera smám saman, ef þarf (sjá kafla 4.2). Fylgjast á með starfsemi heiladinguls og hormónapéttni til að tryggja fullnægjandi hormónauppbót.

Greint hefur verið frá sykursýki af tegund 1 þ.m.t. ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til blóðsykurshækkunar og annarra einkenna sykursýki. Við sykursýki af tegund 1 á að gefa insúlín og þegar blóðsykurshækkun eða ketónblóðsýring vegn sykursýki af tegund 1 er ≥ 3 . stigs skal fresta gjöf pembrolizumabs þar til stjórn hefur náðst á efnaskiptum (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá truflunum á starfsemi skjaldkirtils þ. á m. van- og ofstarfsemi skjaldkirtils og skjaldkirtilsbólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab sem getur komið fram hvenær sem er á meðferðartímanum. Algengara er að greint sé frá vanstarfsemi skjaldkirtils hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi sem hafa áður fengið geislameðferð. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til breytinga á starfsemi skjaldkirtils (við upphaf meðferðar, reglulega meðan á meðferðinni stendur og eins og við á samkvæmt klínísku mati) og klínískum einkennum skjaldkirtilstruflana. Hægt er að ráða bót á vanstarfsemi skjaldkirtils með hormónauppbótarmeðferð án þess að gera hlé á meðferð og án barkstera. Meðferð við ofstarfsemi skjaldkirtils fer eftir einkennum. Fresta á meðferð með pembrolizumabi vegna ≥ 3 . stigs ofstarfsemi skjaldkirtils þar til hún gengur til baka að ≤ 1 .stigi. Fylgjast á með starfsemi skjaldkirtils og hormónapéttni til að tryggja fullnægjandi hormónauppbót.

Hjá sjúklingum með 3. stigs eða 4. stigs innkirtlakvilla sem ganga til baka að 2. stigs eða lægra og stjórn næst á með hormónauppbót, ef ábending er fyrir henni, má hugleiða áframhaldandi meðferð með pembrolizumabi þegar dregið hefur verið úr notkun barkstera smám saman, ef þess þarf. Annars skal hætta meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir á húð

Greint hefur verið frá alvarlegum ónæmismiðluðum húðviðbrögðum hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til gruns um veruleg húðviðbrögð og útiloka aðrar orsakir. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar á að fresta gjöf pembrolizumabs vegna 3. stigs viðbragða í húð þar til þau hafa gengið til baka að ≤ 1 . stigs eða hætta henni fyrir fullt og allt vegna 4. stigs viðbragða í húð og gefa barkstera (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplosi húðþekju hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Ef grunur er um Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudreplos á að fresta gjöf pembrolizumabs og vísa sjúklingi til sérfræðinga varðandi mat og meðferð. Við staðfest

Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos á að hætta notkun pembrolizumabs fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar þegar notkun pembrolizumabs er íhuguð hjá sjúklingum sem áður hafa fengið alvarleg eða lífshættuleg húðviðbrögð í fyrri meðferð með öðru ónæmisörvandi krabbameinslyfi.

Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi klínískt marktækum ónæmismiðluðum aukaverkunum til viðbótar í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu: æðahjúpsbólga, liðbólga, vöðvabólga, hjartavöðvabólga, brisbólga, Guillain-Barré heilkenni, vöðvaslensheilkenni, rauðalosblóðleysi, sarklíki, heilabólga, mænubólga, æðabólga, trefjunargallgangabólga, magabólga, blöðrubólga án sýkingar, kalkvakaskortur og gollurshússbólga (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Byggt á alvarleika og tegund aukaverkunarinnar á að fresta gjöf pembrolizumabs vegna 2. stigs og 3. stigs tilvika og gefa barkstera.

Meðferð með pembrolizumabi má hefja aftur innan 12 vikna frá seinasta skammti KEYTRUDA ef aukaverkunin gengur til baka að ≤ 1 . stigs og skammtur barkstera hefur verið minnkaður í ≤ 10 mg prednisón eða jafngildi þess á sólarhring.

Meðferð með pembrolizumabi verður að hætta fyrir fullt og allt vegna hvaða 3. stigs ónæmismiðlaðrar aukaverkunar sem er sem kemur aftur fram og vegna allra 4. stigs ónæmismiðlaðra aukaverkana.

Vegna 3. eða 4. stigs hjartavöðvabólgu, heilabólgu eða Guillain-Barré heilkennis skal hætta gjöf pembrolizumabs fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Aukaverkanir í tengslum við ígræðslu

Höfnun ígræðslu fastalíffæris

Greint hefur verið frá höfnun eftir ígræðslu fastalíffæris eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum sem fengu meðferð með PD-1 blokkum. Meðferð með pembrolizumabi getur aukið hættu á höfnun hjá líffæraþegum eftir ígræðslu fastalíffæris. Íhuga verður ávinning af meðferð með pembrolizumabi gegn áhættu af hugsanlegri höfnun líffæris hjá þessum sjúklingum.

Fylgikvillar ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu

Ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla eftir meðferð með pembrolizumabi
Hýsilsótt og lífrarbláæðateppusjúkdómur hefur komið fram hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli, sem gengust undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir fyrri útsetningu fyrir pembrolizumabi. Þar til frekari upplýsingar liggja fyrir á að íhuga vandlega hugsanlegan ávinning af blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og hugsanlega áhættu af fylgikvillum sem tengjast ígræðslu í hverju tilviki fyrir sig (sjá kafla 4.8).

Ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla fyrir meðferð með pembrolizumabi
Hjá sjúklingum með sögu um ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu hefur verið tilkynnt um bráða hýsilsótt, banvæn hýsilsótt meðtalín, eftir meðferð með pembrolizumabi. Sjúklingar sem fengu hýsilsótt eftir ígræðsluferli geta verið í aukinni hættu á að fá hýsilsótt eftir meðferð með pembrolizumabi. Íhuga skal ávinning af meðferð með pembrolizumabi á móti hættu á hugsanlegri hýsilsótt hjá sjúklingum með sögu um ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Innrennslistengd viðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum, þ.m.t. ofnæmi og bráðafnæmi, hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Við 3. eða 4. stigs innrennslisviðbrögð verður að stöðva innrennsli og hætta meðferð með pembrolizumabi fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum með 1. eða 2. stigs innrennslisviðbrögð má halda gjöf pembrolizumabs áfram að viðhöfðu nánú eftirliti. Íhuga má lyfjaforgjöf með hitalækkandi lyfjum og ofnæmislyfjum.

Notkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð

Hjá sjúklingum ≥ 75 ára skal nota pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með varúð eftir vandlegt einstaklingsbundið mat á hugsanlegum ávinningi/áhættu (sjá kafla 5.1).

Sjúkdómssértækar varúðarráðstafanir

Notkun pembrolizumabs við þvagfæraþekjukrabbameini hjá sjúklingum sem hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf

Læknar ættu að hafa í huga hversu seint pembrolizumab byrjar að verka áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með slæmar horfur og/eða ágengan sjúkdóm. Fleiri dauðsföll áttu sér stað innan tveggja mánaða hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein við notkun pembrolizumabs samanborið við krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1). Þættir sem tengdust snemmkomnum dauðsföllum voru hratt versnandi sjúkdómur á fyrri meðferð með platínulyfi og meinvörp í lifur.

Notkun pembrolizumabs við þvagfæraþekjukrabbameini hjá sjúklingum sem talið er að krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin henti ekki og sem eru með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 10

Upphafseinkenni og sjúkdómshorfur þátttakenda í KEYNOTE-052 voru m.a. að hjá hluta sjúklinga hefði samsett krabbameinslyfjameðferð með carboplatini komið til greina, en ávinningur var metinn í samanburðarrannsókn (KEYNOTE-361). Í KEYNOTE-361 voru fleiri dauðsföll innan 6 mánaða frá upphafi meðferðar, með langtímaávinningi í kjölfarið með tilliti til lifunar, með pembrolizumab einlyfjameðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1). Ekki var hægt að greina neina sérstaka þætti í tengslum við snemmkomin dauðsföll. Læknar ættu að hafa seinkuð áhrif pembrolizumabs í huga áður en meðferð hefst hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein þegar samsett krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin er talin henta. Í KEYNOTE-052 voru einnig sjúklingar án fyrirbyggjandi handahófskenndra upplýsinga þar sem einlyfjakrabbameinsmeðferð hentar. Að auki liggja upplýsingar um öryggi og verkun ekki fyrir varðandi veikburða sjúklinga (t.d. ECOG færnikor 3), sem krabbameinslyfjameðferð er ekki talin henta fyrir. Þar sem þessar upplýsingar eru ekki fyrir hendi skal gæta varúðar við notkun pembrolizumabs hjá þessum hópi að undangengnu vandlegu einstaklingsbundnu mati á áhættu og ávinningi.

Notkun pembrolizumabs sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Almennt hefur tíðni aukaverkana í samsettri meðferð með pembrolizumabi reynst hærri en við pembrolizumab einlyfjameðferð eða krabbameinslyfjameðferð eingöngu, sem endurspeglar hlutdeild hvers þáttar fyrir sig (sjá kafla 4.2 og 4.8). Beinn samanburður á pembrolizumabi þegar það er notað ásamt krabbameinslyfjameðferð og einlyfjameðferð með pembrolizumabi er ekki fyrirbyggjandi.

Læknar eiga að hafa í huga hlutfall ávinnings og áhættu fyrir tiltæk meðferðarúrræði (pembrolizumab einlyfjameðferð eða pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð) áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með PD-L1 æxlistjáningu, sem hafa ekki fengið meðferð áður.

Í KEYNOTE-042 var fjöldi dauðsfalla meiri innan 4 mánaða eftir að meðferð var hafin, í kjölfarið kom fram langtíma lifunarávinningur með pembrolizumab einlyfjameðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1).

Notkun pembrolizumabs sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi

Almennt hefur tíðni aukaverkana í samsettri meðferð með pembrolizumabi reynst hærri en fyrir pembrolizumab einlyfjameðferð eða krabbameinslyfjameðferð eingöngu, sem endurspeglar hlutdeild hvers þáttar fyrir sig (sjá kafla 4.8).

Læknar eiga að hafa í huga hlutfall ávinnings og áhættu fyrir tiltæk meðferðarúrræði (pembrolizumab einlyfjameðferð eða pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð) áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi sem eru með æxli sem tjá PD-L1 (sjá kafla 5.1).

Notkun pembrolizumabs sem meðferð hjá sjúklingum með MSI-H eða dMMR legslímukrabbamein sem er langt gengið eða endurkomið

Beinn samanburður á pembrolizumabi þegar það er notað ásamt lenvatiníbi og pembrolizumabi sem einlyfjameðferð liggur ekki fyrir. Læknar ættu að hafa í huga ávinning og áhættu tiltækra meðferðarúrræða (pembrolizumab einlyfjameðferð eða pembrolizumab ásamt lenvatiníbi) áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með MSI-H eða dMMR legslímukrabbamein sem er langt gengið eða endurkomið.

Notkun pembrolizumabs sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með sortuæxli

Tilhneiging til aukinnar tíðni verulegra og alvarlegra aukaverkana kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi öryggi pembrolizumabs sem viðbótarmeðferð við sortuæxli hjá sjúklingum ≥ 75 ára.

Notkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með axitiníbi sem fyrstavalmeðferð handa sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein

Hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein hefur verið greint frá hærri tíðni ALAT og ASAT hækkana af 3. og 4. stigi en búist var við, þegar pembrolizumab var gefið ásamt axitiníbi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með lifrarensímum áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur. Íhuga má tíðara eftirlit með lifrarensímum samanborið við það þegar lyfin eru notuð sem einlyfjameðferð. Fylgja skal lækisfræðilegum meðferðarleiðbeiningum fyrir bæði lyfin (sjá kafla 4.2 og sjá SmPC fyrir axitiníbi).

Notkun pembrolizumabs sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með MSI-H/MMR-óvirkni

Í KEYNOTE-177 var hættuhlutfall fyrir tilvik heildarlifunar hærri fyrir pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð fyrstu 4 mánuði meðferðar, síðan varð langtímaávinningur af notkun pembrolizumabs með tilliti til lifunar (sjá kafla 5.1).

Notkun pembrolizumabs sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með gallvegakrabbamein

Gallrásabólga og sýkingar í gallvegi eru ekki óalgengar hjá sjúklingum með gallvegakrabbamein. Greint var frá gallrásabólgu í KEYNOTE-966 hjá báðum meðferðarhópum (11,2% [n=59] þátttakenda sem fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og 10,3% [n=55] þátttakenda sem fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð). Sjúklingar með stoðnet og gallfráveitu (n=74) voru í aukinni hættu á gallrásabólgu og sýkingum í gallvegi í KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] þátttakenda sem fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og 29,3% [n=12] þátttakenda sem fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð). Fylgjast á náið með sjúklingum með gallvegakrabbamein (einkum þeim sem eru með stoðnet) með tilliti til gallrásabólgu eða sýkinga í gallvegi áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Sjúklingar sem útilokaðir eru úr klínískum rannsóknum

Sjúklingar þar sem eftirfarandi á við voru útilokaðir úr klínískum rannsóknum: virk meinvörp í miðtaugakerfi, ECOG færnis skor ≥ 2 (nema fyrir þvagfæraþekjukrabbamein og nýrnafrumukrabbamein), HIV sýking, lifrabólga B eða lifrabólga C (nema fyrir gallvegakrabbamein), virkur altækur sjálfsnæmissjúkdómur, millivefslungnasjúkdómur, fyrri lungnabólga sem krafðist altækra barksterameðferðar, saga um alvarlegt ofnæmi fyrir öðru einstofna mótefni, ónæmisbælandi meðferð og saga um alvarlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir eftir meðferð með ipilimumabi, skilgreint sem allar 4. stigs eiturvekanir eða 3. stigs eiturvekanir sem kröfðust meðferðar með barksterum (>10 mg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess) lengur en í 12 vikur. Sjúklingar með virkar sýkingar voru útilokaðir úr klínískum rannsóknum og nauðsynlegt var að meðhöndla sýkinguna áður en pembrolizumab var gefið. Sjúklingar sem fengu virkar sýkingar meðan á meðferð með pembrolizumabi stóð fengu viðeigandi meðferð við sýkingunni. Sjúklingar með klínískt marktækt óeðlilega nýrna- (kreatínín $> 1,5$ -föld eðlileg efri mörk) eða lifrarstarfsemi (bilirúbín $> 1,5$ -föld eðlileg efri mörk, ALAT, ASAT $> 2,5$ -föld eðlileg efri mörk án meinvarpa í lifur) við upphaf, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum, því eru takmarkaðar upplýsingar um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og meðalalvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um öryggi og verkun KEYTRUDA hjá sjúklingum með sortuæxli í auga (sjá kafla 5.1).

Eftir vandlegt mat á hugsanlegri áhættu, má nota pembrolizumab ásamt viðeigandi meðferð hjá þessum sjúklingum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,2 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml af þykkni. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

Sjúklingakort

Læknar sem ávísa KEYTRUDA verða að þekkja til upplýsinga fyrir lækna og meðferðarleiðbeininga. Læknirinn verður að ræða áhættu af meðferð með KEYTRUDA við sjúklinginn. Sjúklingnum verður séð fyrir korti við hverja lyfjaávísun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Formlegar rannsóknir á milliverkunum pembrolizumabs hafa ekki verið gerðar. Þar sem pembrolizumab er fjarlægt úr blóðrás með niðurbroti er ekki gert ráð fyrir milliverkunum umbrotsefna.

Forðast á notkun barkstera með altæka verkun og annarra ónæmisbælandi lyfja áður en byrjað er að nota pembrolizumab þar sem það getur hugsanlega verkað truflandi á lyfhrif og verkun pembrolizumabs. Engu að síður er hægt að nota barkstera með altæka verkun og önnur ónæmisbælandi lyf við ónæmismiðluðum aukaverkunum þegar meðferð með pembrolizumabi er hafin (sjá kafla 4.4). Einnig má nota barkstera sem lyfjaforgjöf þegar pembrolizumab er notað ásamt krabbameinslyfjameðferð sem fyrirbyggjandi meðferð við uppköstum og/eða til að draga úr aukaverkunum í tengslum við meðferð með krabbameinslyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með pembrolizumabi stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammt pembrolizumabs.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pembrolizumabs á meðgöngu. Dýrarrannsóknir á áhrifum á æxlun hafa ekki verið gerðar með pembrolizumabi, engu að síður hefur verið sýnt fram á í þungunarlíkönum hjá nagdýrum að hömlun PD-L1 boða truflri þol fyrir fósturinu og auki fósturdauða (sjá kafla 5.3). Vegna verkunarmáta lyfsins benda þessar niðurstöður til hugsanlegrar hættu á að gjöf pembrolizumabs á meðgöngu geti valdið skaðlegum áhrifum á fóstur þ.m.t. aukinni tíðni fósturláta og andvana fæðinga. Þekkt er að mannaónæmisglóbúlín G4 (IgG4) fer yfir fylgju og þar sem pembrolizumab er IgG4 er flutningur pembrolizumabs frá móður til fósturs hugsanlegur. Ekki á að nota pembrolizumab á meðgöngu nema meðferð með pembrolizumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort pembrolizumab skiljist út í brjóstamjólk. Þar sem þekkt er að mótefni geta borist í brjóstamjólk er ekki hægt að útiloka hættu fyrir barnið. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar með pembrolizumabi fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með pembrolizumabi.

Frjósemi

Klínískar upplýsingar um hugsanleg áhrif pembrolizumabs á frjósemi liggja ekki fyrir. Engin eftirtektarverð áhrif komu fram í æxlunarfærum hjá karl- og kvenöpum byggt á rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í einn og sex mánuði (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pembrolizumab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá sundli og þreytu hjá sumum sjúklingum eftir gjöf pembrolizumabs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengast er að pembrolizumab tengist ónæmismiðluðum aukaverkunum. Flestar þeirra, þ. á m. alvarlegar aukaverkanir, ganga til baka þegar viðeigandi lyfjameðferð er hafin eða þegar meðferð með pembrolizumabi er stöðvuð (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér að neðan). Tíðni sem getið er um hér fyrir neðan og í töflu 2 grundvallast á öllum aukaverkunum sem tilkynntar hafa verið, óháð mati rannsakanda á orsakatengslum.

Pembrolizumab einlyfjameðferð (sjá kafla 4.2)

Öryggi pembrolizumabs sem einlyfjameðferð hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá 7.631 sjúklingi með mismunandi æxlisgerðir og með fjórum mismunandi skammtaáætlunum (2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti, 200 mg á 3 vikna fresti eða 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti). Hjá þessum hópi var miðgildi eftirfylgnitíma 8,5 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 39 mánuðir) og algengustu aukaverkanirnar við notkun pembrolizumabs voru þreyta (31%), niðurgangur (22%) og ógleði (20%). Alvarleiki aukaverkananna sem greint var frá við einlyfjameðferð var yfirleitt 1. eða 2. stigs. Alvarlegustu aukaverkanirnar voru ónæmismiðlaðar aukaverkanir og alvarleg innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.4). Tíðni ónæmismiðlaðra aukaverkana af öllum stigum var 37% og 9% 3.-5. stigs með pembrolizumabi einu sér sem viðbótarmeðferð og 25% af öllum stigum og 6% 3.-5. stigs við meðferð vegna meinvarpa. Engar nýjar ónæmismiðlaðar aukaverkanir komu fram í viðbótarmeðferðinni.

Pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfja- og geislameðferð (sjá kafla 4.2)

Þegar pembrolizumab er gefið í samsettri meðferð sjá SmPC fyrir viðkomandi lyf í samsettu meðferðinni áður en meðferð er hafin.

Öryggi pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfja- og geislameðferð hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá 6.695 sjúklingum með mismunandi æxlisgerðir sem fengu 200 mg, 2 mg/kg líkamsþyngdar eða 10 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi á 3 vikna fresti. Algengustu aukaverkanirnar hjá þessum hópi voru ógleði (51%), blóðleysi (50%), niðurgangur (35%), þreyta (35%), hægðatregða (32%), uppköst (27%), fækkun dauftykningar (26%) og minnkuð matarlyst (26%). Tíðni aukaverkana af 3.-5. stigi hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi var 69% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 61% fyrir krabbameinslyfjameðferð eina og sér, hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi var tíðnin 80% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi (krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð með eða án krabbameinslyfjameðferðar), og 79% fyrir krabbameinslyfjameðferð ásamt cetuximabi eða geislameðferð með eða án krabbameinslyfjameðferðar, hjá sjúklingum með krabbamein í vélinda var tíðnin 86% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 83% fyrir krabbameinslyfjameðferð eina og sér, hjá sjúklingum með þríneikvætt brjóstakrabbamein var tíðnin 80% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 77% fyrir krabbameinslyfjameðferð eina og sér, hjá sjúklingum með leghálskrabbamein var tíðnin 77% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi (krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs eða ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð) og 71% fyrir krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs eða krabbameinslyfja- og geislameðferð eingöngu, hjá sjúklingum með magakrabbamein var tíðnin 74% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi (krabbameinslyfjameðferð með eða án trastuzumabs) og 68% fyrir krabbameinslyfjameðferð með eða án trastuzumabs, hjá sjúklingum með gallvegakrabbamein var tíðnin 85% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 84% fyrir krabbameinslyfjameðferð eingöngu, hjá sjúklingum með legslímukrabbamein var tíðnin 59% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 46% fyrir krabbameinslyfjameðferð eingöngu og hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í fleiðru var tíðnin 44% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 30% fyrir krabbameinslyfjameðferð eingöngu.

Pembrolizumab í samsettri meðferð með týrósínkínasahemli (sjá kafla 4.2)

Þegar pembrolizumab er gefið í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi sjá SmPC fyrir axitiníbi eða lenvatiníbi áður en meðferð er hafin. Fyrir viðbótaröryggisupplýsingar fyrir lenvatiníbi í tengslum við nýrnafrumukrabbamein sjá SmPC fyrir Kisplyx og fyrir langt gengið legslímukrabbamein sjá SmPC fyrir Lenvima. Fyrir viðbótaröryggisupplýsingar fyrir axitiníbi vegna hækkaðra lifrarensíma sjá einnig kafla 4.4.

Öryggi pembrolizumabs í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini og í samsettri meðferð með lenvatiníbi við langt gengnu legslímukrabbameini var metið hjá alls 1.456 sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein eða langt gengið legslímukrabbamein sem fengu 200 mg pembrolizumab á 3 vikna fresti ásamt annaðhvort axitiníbi 5 mg tvisvar á dag eða lenvatiníbi 20 mg einu sinni á dag í klínískum rannsóknum, eftir því sem við á. Hjá þessum sjúklingahópum voru algengustu aukaverkanirnar niðurgangur (58%), háþrýstingur (54%), vanstarfsemi skjaldkirtils (46%), þreyta (41%), minnkuð matarlyst (40%), ógleði (40%), liðverkir (30%), uppköst (28%), þyngdartap (28%), raddtruflun (28%), kviðverkur (28%), próteinmiga (27%), handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome) (26%), útbrot (26%), magabólga (25%), hægðatregða (25%), stoðkerfisverkur (23%), höfuðverkur (23%) og hósti (21%). Aukaverkanir af 3.-5. stigi hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein voru 80% fyrir pembrolizumab í samsettri meðferð með annaðhvort axitiníbi eða lenvatiníbi og 71% fyrir sunitiníbi eingöngu. Hjá sjúklingum með legslímukrabbamein voru 3.-5. stigs aukaverkanir 89% við meðferð með pembrolizumabi ásamt lenvatiníbi og 73% við krabbameinslyfja-meðferð eingöngu.

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum með pembrolizumab einlyfjameðferð eða ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfja- og geislameðferð eða öðrum lyfjum gegn æxlum eða sem greint var frá við notkun pembrolizumabs eftir markaðssetningu eru talðar upp í töflu 2. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Aukaverkanir í hverjum tíðniflokki eru sýndar eftir minnkandi alvarleika. Aukaverkanir sem þekkt er að komi fram með pembrolizumabi eða lyfjum í samsettu meðferðinni þegar þau eru gefin eingöngu geta komið fram við meðferð með þessum lyfjum í samsetningu, jafnvel þótt ekki hafi verið greint frá þessum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með samsettu meðferðinni.

Fyrir viðbótaröryggisupplýsingar þegar pembrolizumab er gefið í samsettri meðferð sjá SmPC fyrir viðkomandi lyf í samsettu meðferðinni.

Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá meðferð með pembrolizumabi†

MedDRA líffæraflokkur og tíðni	Einlyfjameðferð	Ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferðkrabbameinslyfja- og geislameðferð	Í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Mjög algengar			þvagfærasýking
Algengar	lungnabólga	lungnabólga	lungnabólga
Blóð og eitlar			
Mjög algengar	blóðleysi	blóðleysi, daufkýrningafæð, blóðflagnafæð	blóðleysi
Algengar	blóðflagnafæð, daufkýrningafæð, eítílfrumnafæð	daufkýrningafæð með hita, hvítkornafæð, eítílfrumnafæð	daufkýrningafæð, blóðflagnafæð, eítílfrumnafæð, hvítkornafæð
Sjaldgæfar	hvítkornafæð, ónæmisblóðflagnafæð, eósíníklafjöld	rauðalosblóðleysi*, eósíníklafjöld	eósíníklafjöld
Mjög sjaldgæfar	rauðalosblóðleysi*, eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti, rauðkornskímfrumnafæð	ónæmisblóðflagnafæð	
Ónæmiskerfi			
Algengar	innrennslistengd viðbrögð*	innrennslistengd viðbrögð*	innrennslistengd viðbrögð*
Sjaldgæfar	sarklíki*		
Mjög sjaldgæfar		sarklíki	
Tíðni ekki þekkt	höfnun eftir ígræðslu fastalíffæris		
Innkirtlar			
Mjög algengar	vanstarfsemi skjaldkirtils*	vanstarfsemi skjaldkirtils*	vanstarfsemi skjaldkirtils
Algengar	ofstarfsemi skjaldkirtils	nýrnahettubarkarskerðing*, ofstarfsemi skjaldkirtils*, skjaldkirtilsbólga*	nýrnahettubarkarskerðing*, ofstarfsemi skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólga*
Sjaldgæfar	nýrnahettubarkarskerðing*, heiladingulsbólga*, skjaldkirtilsbólga*	heiladingulsbólga*	heiladingulsbólga*
Mjög sjaldgæfar	kalkvakaskortur	kalkvakaskortur	kalkvakaskortur
Efnaskipti og næring			
Mjög algengar	minnkuð matarlýst	blóðkalíumlækkun, minnkuð matarlýst	minnkuð matarlýst
Algengar	blóðnatríumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun	blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun	blóðnatríumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun
Sjaldgæfar	sykursýki af tegund 1*	sykursýki af tegund 1*	sykursýki af tegund 1*
Geðræn vandamál			
Mjög algengar		svefnleysi	
Algengar	svefnleysi		svefnleysi
Taugakerfi			
Mjög algengar	höfuðverkur	úttaugakvilli, höfuðverkur	höfuðverkur, bragðskynstruflun
Algengar	sundl, úttaugakvilli, svefnhöfði, bragðskynstruflun	sundl, bragðskynstruflun	sundl, úttaugakvilli, svefnhöfði

MedDRA líffæraflokkur og tíðni	Einlyfjameðferð	Ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferðkrabbameinslyfja- og geislameðferð	Í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi
Sjaldgæfar	vöðvaslensheilkenni*, flogaveiki	heilabólga*, flogaveiki, svefnhöfgi	vöðvaslensheilkenni*, heilabólga*
Mjög sjaldgæfar	Guillain-Barré heilkenni*, heilabólga*, mænubólga*, sjóntaugarþroti, heilahimnubólga (bakteríulaus)*	vöðvaslensheilkenni*, Guillain-Barré heilkenni*, mænubólga, sjóntaugarþroti, heilahimnubólga (bakteríulaus)	sjóntaugarþroti
Augu			
Algengar	augnþurrkur	augnþurrkur	augnþurrkur
Sjaldgæfar	æðahjúpsbólga*	æðahjúpsbólga*	æðahjúpsbólga*
Mjög sjaldgæfar	Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni		Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni
Hjarta			
Algengar	hjartrsláttartruflanir [‡] (þ.m.t. gáttatif)	hjartrsláttartruflanir [‡] (þ.m.t. gáttatif)	hjartrsláttartruflanir [‡] (þ.m.t. gáttatif)
Sjaldgæfar	hjartavöðvabólga, gollurshússbólga*, gollurshússvökvi	hjartavöðvabólga*, gollurshússbólga*, gollurshússvökvi	hjartavöðvabólga, gollurshússvökvi
Æðar			
Mjög algengar			háþrýstingur
Algengar	háþrýstingur	háþrýstingur	
Sjaldgæfar		æðabólga*	æðabólga*
Mjög sjaldgæfar	æðabólga*		
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti			
Mjög algengar	mæði, hósti	mæði, hósti	mæði, hósti
Algengar	lungnabólga*	lungnabólga*	lungnabólga*
Meltingarfæri			
Mjög algengar	niðurgangur, kviðverkir*, ógleði, uppköst, hægðatregða	niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir*, hægðatregða	niðurgangur, kviðverkir*, ógleði, uppköst, hægðatregða
Algengar	ristilbólga*, munnþurrkur	ristilbólga*, magabólga*, munnþurrkur	ristilbólga*, brisbólga*, magabólga*, munnþurrkur
Sjaldgæfar	brisbólga*, magabólga*, sáramyndun í meltingarvegi*	brisbólga*, sáramyndun í meltingarvegi*	sáramyndun í meltingarvegi*
Mjög sjaldgæfar	vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu, gatmyndun í smáþörmum, glútenóþol	vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu, gatmyndun í smáþörmum, glútenóþol	gatmyndun í smáþörmum
Tíðni ekki þekkt			vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu, glútenóþol
Lifur og gall			
Algengar	lifrabólga*	lifrabólga*	lifrabólga*
Mjög sjaldgæfar	trefjunargallgangabólga	trefjunargallgangabólga*	
Húð og undirhúð			
Mjög algengar	kláði*, útbrot*	útbrot*, hárlos, kláði*	útbrot*, kláði*

MedDRA líffæraflokkur og tíðni	Einlyfjameðferð	Ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferðkrabbameinslyfja- og geislameðferð	Í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi
Algengar	veruleg húðviðbrögð*, roði, húðbólga, húðþurrkur, skjallblettir (vitiligo)*, exem, hárlos, húðbólga sem líkist þrymlabólum	veruleg húðviðbrögð*, roði, húðbólga, húðþurrkur, húðbólga sem líkist þrymlabólum, exem	veruleg húðviðbrögð*, húðbólga, húðþurrkur, roði, húðbólga sem líkist þrymlabólum, hárlos
Sjaldgæfar	psoriasis, hornlagsskæningur (lichenoid keratosis)*, bólur, breytingar á háralit	psoriasis, hornlagsskæningur*, skjallblettir (vitiligo)*, bólur	exem, hornlagsskæningur*, psoriasis, skjallblettir*, bólur, breytingar á háralit
Mjög sjaldgæfar	Stevens-Johnson heilkenni, þrimlaroðapöt (erythema nodosum), húðþekjudrepslos	Stevens-Johnson heilkenni, þrimlaroðapöt (erythema nodosum), breytingar á háralit	húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni
Stoðkerfi og bandvefur			
Mjög algengar	stoðkerfisverkir*, liðverkir	stoðkerfisverkir*, liðverkir	liðverkir, stoðkerfisverkir*, vöðvabólga*, verkir í útlimum
Algengar	vöðvabólga*, verkir í útlimum, liðbólga*	vöðvabólga*, verkir í útlimum, liðbólga*	liðbólga*
Sjaldgæfar	sinaskeiðabólga*	sinaskeiðabólga*	sinaskeiðabólga*
Mjög sjaldgæfar	Sjögrensheilkenni	Sjögrensheilkenni	Sjögrensheilkenni
Nýru og þvægfæri			
Algengar		bráðar nýrnaskemmdir	nýrnabólga*
Sjaldgæfar	nýrnabólga*	nýrnabólga*, blöðrubólga án sýkingar	
Mjög sjaldgæfar	blöðrubólga án sýkingar		blöðrubólga án sýkingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Mjög algengar	þreyta, þróttleysi, bjúgur*, hiti	þreyta, þróttleysi, hiti, bjúgur*	þreyta, þróttleysi, bjúgur*, hiti
Algengar	inflúensulík veikindi, kuldahrollur	inflúensulík veikindi, kuldahrollur	inflúensulík veikindi, kuldahrollur
Rannsóknaniðurstöður			
Mjög algengar		hækkun alanín aminótransferasa, hækkun aspartat aminótransferasa	hækkun lípasa, hækkun alanín aminótransferasa, hækkun aspartat aminótransferasa, hækkun kreatíníns í blóði
Algengar	hækkun alanín aminótransferasa, hækkun aspartat aminótransferasa, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, blóðkalsíumhækkun, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun kreatíníns í blóði	hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun kreatíníns í blóði, blóðkalsíumhækkun	hækkun amýlasa, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, blóðkalsíumhækkun
Sjaldgæfar	hækkun amýlasa	hækkun amýlasa	

[†]Verið getur að aukaverkanir sem koma fram í töflu 2 séu ekki að öllu leyti vegna pembrolizumabs heldur geti einnig verið vegna undirliggjandi sjúkdóms eða vegna annarra lyfja sem notuð eru í samsetningu.

[‡]Byggt á algengum spurningum, þ.m.t. um hraðsláttartruflanir og hægláttartruflanir.

*Eftirfarandi hugtök standa fyrir nokkur tengd tilvik sem lýsa sjúkdómsástandi frekar en stöku tilviki:

- rauðalosblóðleysi (sjálfsnæmis rauðalosblóðleysi og Coombs neikvætt rauðalosblóðleysi)
- innrennslistengd viðbrögð (lyfjaofnæmi, bráðafnæmisviðbrögð, bráðafnæmislik viðbrögð, ofnæmi, innrennslistengd ofnæmisviðbrögð, heilkenni cýtókinlosunar og sermissótt)
- sarklíki (sarklíki í húð og sarklíki í lungum)
- vanstarfsemi skjaldkirtils (slímbjúgur, ónæmismiðluð vanstarfsemi skjaldkirtils og sjálfsnæmis vanstarfsemi skjaldkirtils)
- nýrnahettubarkarskerðing (Addisons sjúkdómur, bráð nýrnahettubarkarbilun, afleidd nýrnahettubarkarbilun og frumkomin nýrnahettubarkarskerðing)
- skjaldkirtilsbólga (sjálfsnæmis skjaldkirtilsbólga, dulín skjaldkirtilsbólga, skjaldkirtilsraskanir, bráð skjaldkirtilsbólga og ónæmismiðluð skjaldkirtilsbólga)
- ofstarfsemi skjaldkirtils (Graves sjúkdómur)
- heiladingulsbólga (heiladingulsbilun og eitilfrumuheiladingulsbólga)
- sykursýki af tegund 1 (ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- vöðvaslensheilkenni (vöðvaslensfár þ.m.t. versnun)
- heilabólga (sjálfsnæmis heilabólga og heilabólga án sýkingar)
- Guillain-Barré heilkenni (taugasímakvilli og afmýlunartaugakvilli)
- mænubólga (þ.m.t. þverrosmænubólga (transverse myelitis))
- bakteríulaus heilahimnubólga (heilahimnubólga og heilahimnubólga án sýkingar)
- æðahjúpsbólga (æðu- og sjónubólga, lithimnubólga og litu- og brárkleggjabólga)
- hjartavöðvabólga (sjálfsnæmis hjartavöðvabólga)
- gollurshússbólga (sjálfsnæmis gollurshússbólga, fleiðru- og gollursbólga og hjarta- og gollursbólga)
- æðabólga (æðabólga í miðtaugakerfi, ósæðarbólga og risafrumuslagæðabólga)
- lungnabólga (millivefslungnasjúkdómur, trefjunarlungnabólga, ónæmismiðluð lungnabólga, ónæmismiðlaður lungnasjúkdómur og sjálfsnæmis lungnasjúkdómur)
- kviðverkir (ópægindi í kvið, verkur ofarlega í kvið og verkur neðarlega í kvið)
- ristilbólga (smásæ ristilbólga, garnar- og ristilbólga, blæðingar vegna garnar- og ristilbólgu, sjálfsnæmisristilbólga og ónæmismiðluð garnar- og ristilbólga)
- magabólga (magabólga með fleiðrum, magabólga með blæðingu og ónæmismiðluð magabólga)
- brisbólga (sjálfsnæmisbrisbólga, bráð brisbólga og ónæmismiðluð brisbólga)
- sáramyndun í meltingarvegi (magasár og skeifugarnarsár)
- lifrabólga (sjálfsnæmislifrabólga, ónæmismiðluð lifrabólga, lifrarskaði af völdum lyfja og bráð lifrabólga)
- trefjunargallgangabólga (ónæmismiðluð gallgangabólga)
- kláði (ofsakláði, bitnabbakláði (urticaria papular) og kláði á kynfærum)
- útbrot (roðaútbrot, útbrot í hársliðri, dílaútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, vessablöðruútbrot og útbrot á kynfærum)
- veruleg húðviðbrögð (skinnflagningsútbrot, blöðrusótt og ≥ 3 . stig af eftirfarandi: æðabólga í húð, blöðruhúðbólga, skinnflagningsbólga, útbreidd skinnflagningsbólga, regnbogaroðasótt, flatskæningur, flatskæningur í munni, blöðrusóttarlíki, kláði, kláði á kynfærum, útbrot, roðaútbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, graftarboluútbrot, húðdrep og eitrunarhúðútbrot)
- skjallblettir (aflitun húðar, skortur á litarefnum í húð, skortur á litarefnum á augnloki)
- hornlagsskæningur (lichenoid keratosis) (flatskæningur (lichen planus) og hvítskæningur (lichen sclerosus))
- stoðkerfisverkir (ópægindi í stoðkerfi, bakverkur, stífleiki í stoðkerfi, stoðkerfisbrjóstverkur og hálssveigur (torticollis))
- vöðvabólga (vöðvaprautir, vöðvakvilli, drepmyndandi vöðvabólga, fjölvöðvagigt og rákvöðvalýsa)
- liðbólga (bólgnir liðir, fjölliðabólga, vökvasöfnun í lið, sjálfsnæmis liðbólga og ónæmismiðluð liðbólga)
- sinaskeiðabólga (sinarbólga, liðslímubólga (synovitis) og verkur í sinum)
- nýrnabólga (sjálfsnæmisnýrnabólga, ónæmismiðluð nýrnabólga, millivefsnýrnabólga og nýrnabilun, bráð nýrnabilun eða bráðar nýrnaskemmdir ásamt vísbendingum um nýrnabólgu, nýrungaheilkenni, gauklabólga, gauklahimnubólga og bráð gauklabólga)
- bjúgur (bjúgur í útlimum, útbreiddur bjúgur, vökvaofhleðsla, vökvasöfnun, bjúgur í augnlokum, bjúgur í vörum, bjúgur í andliti, staðbundinn bjúgur og bjúgur í kringum augu)

Pembrolizumab í samsettri meðferð með enfortumab vedotini (sjá kafla 4.2)

Sjá SmPC fyrir enfortumab vedotin áður en meðferð en hafin þegar pembrolizumab er gefið ásamt enfortumab vedotini.

Öryggi pembrolizumabs ásamt enfortumab vedotini var metið hjá 564 sjúklingum, með þvagfæraþekjukrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum, sem fengu 200 mg pembrolizumab á degi 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg á degi 1 og 8 í hverri 21 dags lotu. Í ljós koma að í heildina var tíðni aukaverkana fyrir pembrolizumab ásamt enfortumab vedotini hærri

en fyrir pembrolizumab einlyfjameðferð sem endurspeglar hlutdeild enfortumab vedotins og lengri meðferðartíma með samsettu meðferðinni.

Aukaverkanir voru yfirleitt sambærilegar við þær sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab eða enfortumab vedotin sem einlyfjameðferð. Tíðni dröfnuörðuútbrot var 36% af öllum stigum (10% 3. - 4. stigs) sem er hærri en kom fram við pembrolizumab einlyfjameðferð. Yfirleitt var tíðni aukaverkana hærri hjá sjúklingum ≥ 65 ára en hjá sjúklingum < 65 ára, einkum alvarlegra aukaverkana (56,3% og 35,3%) og ≥ 3 . stigs tilvika (80,3% og 64,2%), svipað og kom fram með samanburðarkrabbameinslyfi.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingar um eftirfarandi ónæmismiðlaðar aukaverkanir byggjast á sjúklingum sem fengu pembrolizumab samkvæmt fjórum mismunandi skammtaáætlunum (2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti, 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna eða 3 vikna fresti eða 200 mg á 3 vikna fresti) í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Leiðbeiningar um meðferð þessara aukaverkana eru í kafla 4.4.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir (sjá kafla 4.4)

Ónæmismiðluð lungnabólga (pneumonitis)

Lungnabólga kom fram hjá 324 (4,2%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 143 (1,9%), 3. stigs hjá 81 (1,1%), 4. stigs hjá 19 (0,2%) og 5. stigs hjá 9 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til lungnabólga kom fram var 3,9 mánuðir (á bilinu 2 dagar til 27,2 mánuðir). Miðgildi varanleika var 2,0 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 51,0+ mánuðir). Lungnabólga kom oftast fyrir hjá sjúklingum með sögu um fyrri geislun á brjósthol (8,1%) en hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið geislun á brjósthol (3,9%). Lungnabólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 131 (1,7%) sjúklingum. Lungnabólga gekk til baka hjá 196 sjúklingum, hjá 6 með afleiðingum.

Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð kom lungnabólga fram hjá 230 (6,1%) þ. á m. 2. stigs hjá 103 (2,7%), 3. stigs hjá 63 (1,7%), 4. stigs hjá 17 (0,4%) og 5. stigs hjá 10 (0,3%). Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð staðbundið, langt gengið eða með meinvörpum kom lungnabólga fram hjá 8,9% sjúklinga með sögu um fyrri geislun á brjósthol. Hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli var tíðni lungnabólgu (öll stig) 5,2% hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli í KEYNOTE-087 (n=210) og 10,8% í KEYNOTE-204 (n=148).

Ónæmismiðluð ristilbólga

Ristilbólga kom fram hjá 158 (2,1%) sjúklingi þ. á m. 2. stigs hjá 49 (0,6%), 3. stigs hjá 82 (1,1%) og 4. stigs hjá 6 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til ristilbólga kom fram var 4,3 mánuðir (á bilinu 2 dagar til 24,3 mánuðir). Miðgildi varanleika var 1,1 mánuður (á bilinu 1 dagur til 45,2 mánuðir). Ristilbólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 48 (0,6%) sjúklingum. Ristilbólga gekk til baka hjá 132 sjúklingum, hjá 2 með afleiðingum. Hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð (n=153) var tíðni ristilbólgu 6,5% (öll stig) með 2,0% 3. stigs og 1,3% 4. stigs.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Lifrabólga kom fram hjá 80 (1,0%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 12 (0,2%), 3. stigs hjá 55 (0,7%) og 4. stigs hjá 8 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til lifrabólga kom fram var 3,5 mánuðir (á bilinu 8 dagar til 26,3 mánuðir). Miðgildi varanleika var 1,3 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 29,0+ mánuðir). Lifrabólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 37 (0,5%) sjúklingum. Lifrabólga gekk til baka hjá 60 sjúklingum.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Nýrnabólga kom fram hjá 37 (0,5%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 11 (0,1%), 3. stigs hjá 19 (0,2%) og 4. stigs hjá 2 ($<0,1\%$) sjúklingum sem fengu pembrolizumab sem einlyfjameðferð. Miðgildistími þar til nýrnabólga kom fram var 4,2 mánuðir (á bilinu 12 dagar til 21,4 mánuðir). Miðgildi varanleika var 3,3 mánuðir (á bilinu 6 dagar til 28,2+ mánuðir). Nýrnabólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 17 (0,2%) sjúklingum. Nýrnabólga gekk til baka hjá 25 sjúklingum, hjá 5 með afleiðingum. Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) og

ekki af flöguþekjugerð sem fengu samsetta meðferð með pembrolizumabi og pemetrexed og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi (n=488) var tíðni nýrnabólgu 1,4% (öll stig) með 0,8% 3. stigs og 0,4% 4. stigs.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Nýrnahettubarkarskerðing kom fram hjá 74 (1,0%) sjúklingum, þ. á m. 2. stigs hjá 34 (0,4%), 3. stigs hjá 31 (0,4%) og 4. stigs hjá 4 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til nýrnahettubarkarskerðing kom fram var 5,4 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 23,7 mánuðir). Miðgildi varanleika var ekki náð (á bilinu 3 dagar til 40,1+ mánuður). Nýrnahettubarkarskerðing varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 13 (0,2%) sjúklingum. Nýrnahettubarkarskerðing gekk til baka hjá 28 sjúklingum, hjá 11 með afleiðingum.

Heiladingulsbólga kom fram hjá 52 (0,7%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 23 (0,3%), 3. stigs hjá 24 (0,3%) sjúklingi og 4. stigs hjá 1 (<0,1%) sjúklingi sem fékk pembrolizumab. Miðgildistími þar til heiladingulsbólga kom fram var 5,9 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 17,7 mánuðir). Miðgildi varanleika var 3,6 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 48,1+ mánuður). Heiladingulsbólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 14 (0,2%) sjúklingum. Heiladingulsbólga gekk til baka hjá 23 sjúklingum, hjá 8 með afleiðingum.

Ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 394 (5,2%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 108 (1,4%) og 3. stigs hjá 9 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram var 1,4 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 23,2 mánuðir). Miðgildi varanleika var 1,6 mánuðir (á bilinu 4 dagar til 43,1+ mánuður). Ofstarfsemi skjaldkirtils varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 4 (0,1%) sjúklingum. Ofstarfsemi skjaldkirtils gekk til baka hjá 326 (82,7%) sjúklingum, hjá 11 með afleiðingum. Hjá sjúklingum með sortuæxli, lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og nýrnafrumukrabbamein sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð sem viðbótarmedferð (n=2.060), var tíðni ofstarfsemi skjaldkirtils 11% og var meirihlutinn 1. eða 2. stigs.

Vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 939 (12,3%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 687 (9,0%) og 3. stigs hjá 8 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram var 3,4 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 25,9 mánuðir). Miðgildi varanleika var ekki náð (á bilinu 2 dagar til 63,0+ mánuðir). Vanstarfsemi skjaldkirtils varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 6 (0,1%) sjúklingum. Vanstarfsemi skjaldkirtils gekk til baka hjá 216 (23,0%) sjúklingi, hjá 16 með afleiðingum. Hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli (n=389) kom vanstarfsemi skjaldkirtils fram hjá 17%, allt 1. eða 2. stigs. Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi, endurkomið eða með meinvörpum, sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð (n=909) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 16,1% (öll stig), 0,3% voru 3. stigs. Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi, endurkomið eða með meinvörpum, sem fengu meðferð með pembrolizumabi ásamt platínulyfi og 5-FU krabbameinslyfjameðferð (n=276) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 15,2%, öll tilvikin voru 1. eða 2. stigs. Hjá sjúklingum með skurðtækt staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi sem fengu pembrolizumab sem formeðferð og ásamt geislameðferð með eða án cisplatini samhliða sem viðbótarmedferð (n=361), var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 24,7%, öll tilvikin voru 1. eða 2. stigs. Hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab í samsettri meðferð með axitinibi eða lenvatinibi (n=1.456) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 46,2% (öll stig) og 0,8% voru 3. eða 4. stigs. Hjá sjúklingum með sortuæxli, lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og nýrnafrumukrabbamein sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð sem viðbótarmedferð (n=2.060), var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 18,5% og var meirihlutinn 1. eða 2. stigs.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir á húð

Ónæmismiðluð veruleg húðviðbrögð komu fram hjá 130 (1,7%) sjúklingum, þar af 2. stigs hjá 11 (0,1%), 3. stigs hjá 103 (1,3%), 4. stigs hjá 1 (<0,1%) og 5. stigs hjá 1 (<0,1%) sjúklingi, sem fékk pembrolizumab. Miðgildistími þar til veruleg húðviðbrögð komu fram var 2,8 mánuðir (á bilinu 2 dagar til 25,5 mánuðir). Miðgildi varanleika var 1,9 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 47,1+ mánuður).

Hætta varð meðferð með pembrolizumabi vegna verulegra húðviðbragða hjá 18 (0,2%) sjúklingum. Veruleg húðviðbrögð gengu til baka hjá 95 sjúklingum, hjá 2 með afleiðingum.

Mjög sjaldgæf tilvik Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss húðþekju hafa komið fram, nokkur þeirra banvæn (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Fylgikvillar ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu við hefðbundið Hodgkins eitlaæxli

Af 14 sjúklingum í KEYNOTE-013 sem gengust undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir meðferð með pembrolizumabi fengu 6 sjúklingar bráða hýsilsótt og hjá einum sjúklingi var greint frá langvinnri hýsilsótt, ekkert tilvikanna var banvænt. Tveir sjúklingar fengu alvarlegan lifrabláæðateppusjúkdóm, annað tilvikanna var banvænt. Hjá einum sjúklingi var greint frá rötunarheilkenni eftir ígræðslu.

Af 32 sjúklingum í KEYNOTE-087 sem gengust undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir meðferð með pembrolizumabi fengu 16 sjúklingar bráða hýsilsótt og hjá 7 sjúklingum var greint frá langvinnri hýsilsótt, tvö tilvikanna voru banvæn. Enginn fékk alvarlegan lifrabláæðateppu-sjúkdóm. Ekki var greint frá rötunarheilkenni eftir ígræðslu.

Af 14 sjúklingum í KEYNOTE-204 sem gengust undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir meðferð með pembrolizumabi fengu 8 sjúklingar bráða hýsilsótt og hjá 3 sjúklingum var greint frá langvinnri hýsilsótt, ekkert tilvikanna var banvænt. Enginn fékk alvarlegan lifrabláæðateppu-sjúkdóm. Hjá einum sjúklingi var greint frá rötunarheilkenni eftir ígræðslu.

Hækkun lifrarendis þegar pembrolizumab er notað með axitinibi í nýrnafrumukrabbameini

Í klínískri rannsókn á ómeðhöndluðum sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fengu pembrolizumab í samsettri meðferð með axitinibi kom fram hærri tíðni 3. stigs og 4. stigs hækkunar ALAT (20%) og hækkunar ASAT (13%) en búist var við. Miðgildi tíma fram að hækkun ALAT var 2,3 mánuðir (bil: 7 dagar til 19,8 mánuðir). Hjá sjúklingum með ALAT $\geq$ 3-föld eðlileg efri mörk (stig 2-4, n=116), gekk ALAT til baka að stigi 0-1 hjá 94%. Fimmtíu og níu af hundraði sjúklinga með hækkun ALAT fengu altæka barkstera. Af sjúklingunum sem náðu sér fengu 92 (84%) lyfjagjöf að nýju (rechallange) af annaðhvort pembrolizumabi (3%) eða axitinibi (31%) sem einlyfjameðferð eða af báðum (50%). Af þeim sjúklingum fengu 55% ekki endurkomu (recurrence) af ALAT > 3-föld eðlileg efri mörk og af sjúklingum með endurkomu af ALAT > 3-föld eðlileg efri mörk náðu allir sér aftur. Ekki voru nein 5. stigs lifrartilvik.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab sem einlyfjameðferð var hlutfall þeirra sem fengu óeðlilegar breytingar á rannsóknaniðurstöðum frá upphafi til 3. eða 4. stigs eins og hér segir: 9,9% vegna fækkunar eítílfrumna, 7,3% vegna lækkunar natríums, 5,7% vegna lækkunar hemoglóbíns, 4,6% vegna hækkunar glúkósa, 4,5% vegna lækkunar fosfats, 3,1% vegna hækkunar alanín aminótransferasa, 2,9% vegna hækkunar aspartat aminótransferasa, 2,6% vegna hækkunar alkalísks fosfatasa, 2,2% vegna lækkunar kalíums, 2,1% vegna fækkunar daufkyrninga, 1,7% vegna hækkunar bilirúbíns, 1,7% vegna fækkunar blóðflagna, 1,7% vegna lækkunar kalíums, 1,6% vegna hækkunar kalsíums, 1,4% vegna lækkunar albúmíns, 1,3% vegna lækkunar kalsíums, 1,2% vegna hækkunar kreatíníns, 0,8% vegna fækkunar hvítkorna, 0,8% vegna hækkunar magnesíums, 0,6% vegna lækkunar glúkósa, 0,2% vegna lækkunar magnesíums og 0,2% vegna hækkunar natríums.

Hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfja- og geislameðferð var hlutfall þeirra sem fengu óeðlilegar breytingar á rannsóknaniðurstöðum frá upphafi til 3. eða 4. stigs eins og hér segir: 36,2% vegna fækkunar daufkyrninga, 31,9% vegna fækkunar eítílfrumna, 23,7% vegna fækkunar hvítkorna, 20,3% vegna lækkunar hemoglóbíns, 11,8% vegna fækkunar blóðflagna, 9,6% vegna lækkunar natríums, 7,8% vegna lækkunar kalíums, 7,2% vegna lækkunar fosfats, 5,5% vegna hækkunar glúkósa, 5,2% vegna hækkunar ALAT, 4,6% vegna hækkunar ASAT, 3,4% vegna lækkunar kalsíums, 3,0% vegna hækkunar bilirúbíns, 3,0% vegna hækkunar kalíums, 2,9% vegna hækkunar kreatíníns, 2,4% vegna

hækkunar alkalísks fosfatasa, 2,2% vegna lækkunar albúmíns, 1,6% vegna hækkunar kalsíums, 0,8% vegna lækkunar glúkósa og 0,4% vegna hækkunar natríums.

Hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumabi ásamt axitinibi eða lenvatinibi, var hlutfall þeirra sem fengu óeðlilegar breytingar á rannsóknaniðurstöðum frá upphafi til 3. eða 4. stigs eins og hér segir: 23,0% vegna hækkunar lípasa (ekki mælt hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab og axitinib), 12,3% vegna fækkunar eítílfrumna, 11,4% vegna lækkunar natríums, 11,2% vegna hækkunar amýlasa, 11,2% vegna hækkunar þríglýseríða, 10,4% vegna hækkunar ALAT, 8,9% vegna hækkunar ASAT, 7,8% vegna hækkunar glúkósa, 6,8% vegna lækkunar fosfats, 6,1% vegna lækkunar kalíums, 5,1% vegna lækkunar kalíums, 4,5% vegna lækkunar kólesteróls, 4,4% vegna hækkunar kreatíníns, 4,2% vegna lækkunar hemoglóbíns, 4,0% vegna fækkunar daufkyrninga, 3,1% vegna hækkunar alkalísks fosfatasa, 3,0% vegna fækkunar blóðflagna, 2,8% vegna hækkunar bilirúbíns, 2,2% vegna lækkunar kalsíums, 2,2% vegna hækkunar magnesíums, 1,7% vegna fækkunar hvítkorna, 1,5% vegna lækkunar magnesíums, 1,5% vegna hækkunar INR próþrombíns, 1,4% vegna lækkunar glúkósa, 1,2% vegna lækkunar albúmíns, 1,0% vegna lækkunar kalsíums, 0,4% vegna hækkunar natríums, og 0,1% vegna hækkunar hemoglóbíns.

Ónæmissvörun

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á þriggja vikna fresti, 200 mg á þriggja vikna fresti eða 10 mg/kg líkamsþyngdar á tveggja eða þriggja vikna fresti sem einlyfjameðferð greindust 36 (1,8%) sjúklingar af 2.034 matshæfum sjúklingum jákvæðir fyrir mótefnum gegn pembrolizumabi (treatment-emergent antibodies), þar af voru 9 (0,4%) sjúklingar með hlutleysandi mótefni gegn pembrolizumabi. Ekkert benti til breytinga á lyfjahvörfum og öryggi vegna mótefnamyndunar eða hlutleysandi mótefna gegn pembrolizumabi.

Börn

Öryggi pembrolizumabs sem einlyfjameðferð var metið hjá 161 sjúklingi á aldrinum 9 mánaða til 17 ára með langt gengið sortuæxli, eitlaæxli eða PD-L1 jákvæð langt gengin, endurkomin föst æxli eða sem svara ekki meðferð með 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti í 1./2. stigs rannsókninni KEYNOTE-051. Þátttakendur með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli (n=22) voru 11 til 17 ára. Öryggi hjá börnum var almennt svipað og kom fram hjá fullorðnum sem fengu meðferð með pembrolizumabi. Algengustu aukaverkanirnar (sem tilkynnt var um hjá að minnsta kosti 20% sjúklinga á barnsaldri) voru hiti (33%), uppköst (30%), höfuðverkur (26%), kviðverkir (22%), blóðleysi (21%), hósti (21%) og hægðatregða (20%). Alvarleiki meirihluta aukaverkana sem greint var frá við einlyfjameðferð var 1. eða 2. stigs. Sjötíu og sex (47,2%) sjúklingar fengu 1 eða fleiri 3. til 5. stigs aukaverkanir og þar af fengu 5 (3,1%) sjúklingar 1 eða fleiri aukaverkanir sem reyndust banvænar. Tíðni er byggð á öllum tilkynntum aukaverkunum, óháð mati rannsákanda á orsakasamhengi. Langtíma upplýsingar um öryggi pembrolizumabs hjá unglingum með sortuæxli á stigi IIB, IIC og III úr viðbótarmeðferðinni eru ekki tiltækar sem stendur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun pembrolizumabs.

Við ofskömmtnun verður að hafa náið eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkenameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, PD-1/PDL-1-blokkar. ATC-flokkur: L01FF02.

Verkunarháttur

KEYTRUDA er mannaðlagð einstofna mótefni sem binst PD-1 (programmed cell death-1) viðtakanum og hamlar víxlverkunum við bindlana PD-L1 og PD-L2. PD-1 viðtakinn gegnir neikvæðu hlutverki varðandi virkni T-frumna og sýnt hefur verið fram á að hann eigi þátt í stjórnum ónæmissvörunar T-frumna. KEYTRUDA eflir T-frumna svörun þ. á m. andæxlissvörun með því að hamla PD-1 bindingu við PD-L1 og PD-L2 sem eru tjáðir á sýnifrumum, og sem geta verið tjáðir í æxlum eða öðrum frumum í örumhverfi æsla.

Áhrif lenvatinibs (fjöl-týrósinkínasahemill) á hömlun æðanýmyndunar ásamt ónæmisörvandi áhrifum pembrolizumabs (anti-PD-1) leiðir til aukinnar T-frumu virkni í örumhverfi æxlis sem stuðlar að því að vinna bug á frumkomnu og áunnu ónæmi gegn ónæmismedferð og getur bætt æxlissvörun samanborið við hvora meðferð fyrir sig. Í forklínískum nagdýralíkönum var sýnt fram á aukna andæxlisvirkni með PD-1 ásamt týrósinkínasahemlum samanborið við hvort lyf fyrir sig.

Verkun og öryggi

Lagt var mat á pembrolizumab í skömmtum 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti, 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti og 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sortuæxli eða sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa fengið meðferð áður. Á grundvelli líkana og hermireikninga á tengslum skammta/útsetningar hvað varðar verkun og öryggi fyrir pembrolizumab er enginn klínískt mikilvægur munur á verkun eða öryggi á skömmtunum 200 mg á 3 vikna fresti, 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti og 400 mg á 6 vikna fresti (sjá kafla 4.2).

Sortuæxli

KEYNOTE-006: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með sortuæxli sem höfðu ekki fengið meðferð með ipilimumabi

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-006, fjölsetra, opinni 3. stigs samanburðarrannsókn á meðferð við langt gengnu sortuæxli hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með ipilimumabi. Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) og fengu pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti (n=279) eða 3 vikna fresti (n=277) eða ipilimumab 3 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti (n=278). Ekki var gerð krafa um að sjúklingar með BRAF V600E stökkbreytt sortuæxli hefðu fengið meðferð með BRAF hemli.

Sjúklingar fengu pembrolizumab þar til sjúkdómur tók að versna eða þar til eiturvekanir voru óásættanlegar. Klínískt stöðugir sjúklingar með fyrstu vísbendingar um sjúkdómsversnun fengu að halda meðferð áfram þar til sjúkdómsversnun hafði verið staðfest. Ástand æxlis var metið eftir 12 vikur, síðan á 6 vikna fresti út viku 48, eftir það á 12 vikna fresti.

Af sjúklingunum 834 voru 60% karlar, 44% ≥65 ára (miðgildi aldurs var 62 ár [á bilinu 18-89]) og 98% voru hvítir. Sextíu og fimm prósent sjúklinga voru með M1c stöðu, 9% voru með sögu um meinvörp í heila, 66% höfðu ekki fengið meðferð áður og 34% höfðu fengið eina meðferð áður. Þrjátíu og eitt prósent var með ECOG færnis skor 1, 69% með færnis skor 0 og 32% voru með hækkað LDH. Greint var frá BRAF stökkbreytingum hjá 302 (36%) sjúklingum. Hjá sjúklingum með BRAF stökkbreytt æxli höfðu 139 (46%) fengið meðferð með BRAF hemli.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metið með IRO samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 og heildarlifun. Aukaútkomumæling verkunar var hlutlæg svörunartíðni (objective response rate (ORR)) og lengd svörunar. Í töflu 3 eru lykilútkomumælingar hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með ipilimumab teknar saman í endanlegu greiningunni sem gerð var eftir minnst 21 mánaðar eftirfylgni. Kaplan-Meier gróf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar sem byggist á endanlegu greiningunni eru sýnd á mynd 1 og 2.

Tafla 3: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-006

Endapunktur	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti n=279	Ipilimumab 3 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti n=278
Heildarlifun			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Hættuhlutfall (HR)* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-gildi†	< 0,001	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	Ekki náð (24; NA)	Ekki náð (22; NA)	16 (14; 22)
Lifun án sjúkdómsversnunar			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-gildi†	< 0,001	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Besta hlutlæga svörun			
ORR % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Algjör svörun	13%	12%	5%
Hlutasvörun	23%	25%	8%
Lengd svörunar‡			
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	Ekki náð (2,0; 22,8+)	Ekki náð (1,8; 22,8+)	Ekki náð (1,1+; 23,8+)
% yfirstandandi eftir 18 mánuði	68%§	71%§	70%§

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við ipilimumab) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

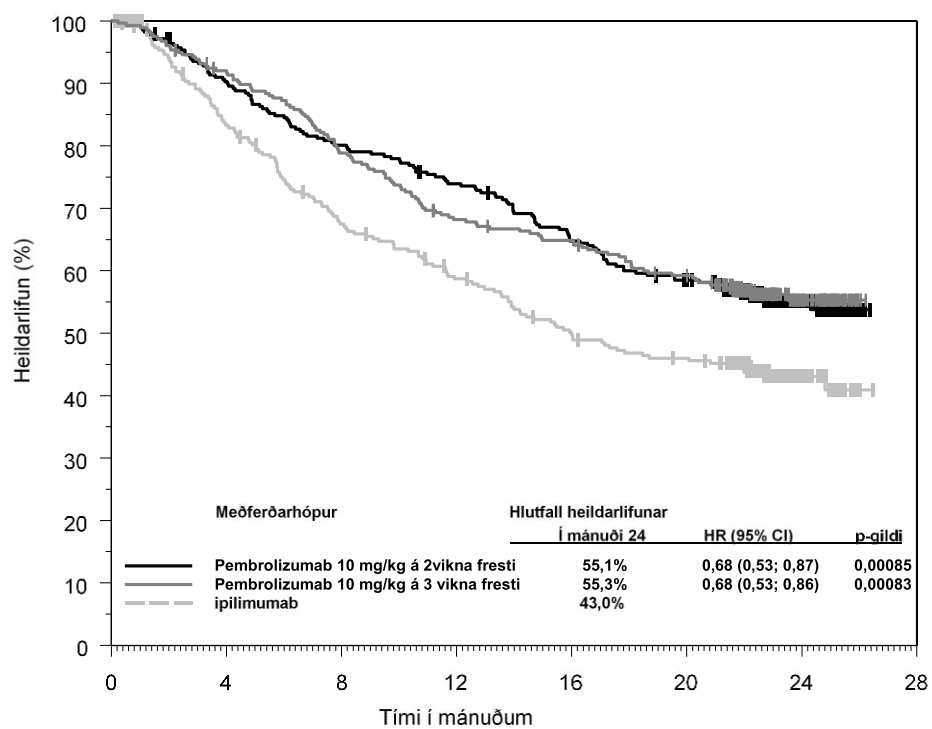
† Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

‡ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

§ Byggt á Kaplan-Meier mati

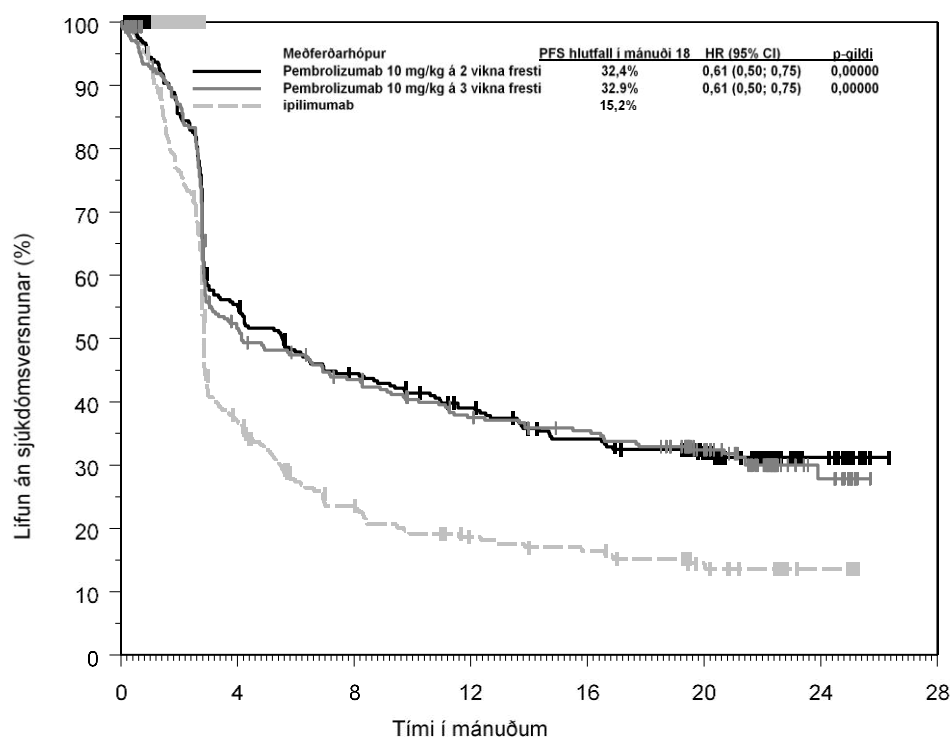
NA = Liggur ekki fyrir

Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun hjá meðferðarhóp í KEYNOTE-006 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu	Tími í mánuðum						
Pembrolizumab 10 mg/kg á 2 vikna fresti:	279	249	221	202	176	156	44
Pembrolizumab 10 mg/kg á 3 vikna fresti:	277	251	215	184	174	156	43
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28

Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá meðferðarhóp í KEYNOTE-006 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu							
Pembrolizumab 10 mg/kg á 2 vikna fresti:	279	148	116	98	82	52	16
Pembrolizumab 10 mg/kg á 3 vikna fresti:	277	136	111	91	84	60	13
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5

KEYNOTE-002: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með sortuæxli sem hafa fengið meðferð með ipilimumabi

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-002, fjölsetra, tvíblindri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli, sem höfðu áður fengið meðferð með ipilimumabi, og með BRAF eða MEK hemli ef þeir voru með BRAF V600 stökkbreytingu. Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) og fengu pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar (n=180) eða 10 mg/kg líkamsþyngdar (n=181) á 3 vikna fresti eða krabbameinslyfjameðferð (n=179, þ.m.t. dacarbazin, temozolomid, carboplatin, paclitaxel eða carboplatin+paclitaxel). Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir ef þeir voru með sjálfsnæmissjúkdóm eða höfðu fengið ónæmisbælandi meðferð svo og sjúklingar með sögu um alvarlegar eða lífshættulegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir eftir meðferð með ipilimumabi, skilgreint sem allar 4. stigs eiturverkanir eða 3. stigs eiturverkanir sem kröfðust meðferðar með barksterum (> 10 mg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess) í meira en 12 vikur, einnig sjúklingar með yfirstandandi aukaverkanir ≥ 2 . stigs eftir fyrri meðferð með ipilimumabi, sem höfðu áður fengið alvarlegt ofnæmi fyrir einstofna mótefnum, sjúklingar með sögu um lungnabólgu eða sjúkdóm í millivef lungna og sjúklingar með HIV, lifrabólgu B eða lifrabólgu C og ECOG færnis skor ≥ 2 .

Sjúklingar fengu pembrolizumab þar til sjúkdómur tók að versna eða þar til eiturverkanir voru óásættanlegar. Klínískt stöðugir sjúklingar með vísbendingar í upphafi um sjúkdómsversnun fengu að halda meðferð áfram þar til sjúkdómsversnun hafði verið staðfest. Ástand æxlis var metið í 12. viku, síðan á 6 vikna fresti út viku 48, eftir það á 12 vikna fresti. Sjúklingar á krabbameinslyfjameðferð sem fengu óháða staðfestingu á sjúkdómsversnun eftir fyrsta tímasetta mat á sjúkdómnum gátu skipt yfir og fengið 2 mg/kg líkamsþyngdar eða 10 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi á 3 vikna fresti með tvíblindum hætti.

Af 540 sjúklingum voru 61% karlar, 43% ≥ 65 ára (miðgildi aldurs var 62 ár [á bilinu 15-89]) og 98% voru hvítir. Áttatíu og tvö prósent voru með M1c stöðu, 73% höfðu fengið a.m.k. tvær og 32%

sjúklinga höfðu fengið þrjár eða fleiri altækar meðferðir við langt gengnu sortuæxli áður. Fjörutíu og fimm prósent voru með ECOG færnis skor 1, 40% með hækkað LDH og 23% með æxli með BRAF stökkbreytingu.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) metin með IRO samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 og heildarlifun (OS). Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar. Tafla 4 sýnir lykilútkomumælingar í endanlegu greiningunni hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið ipilimumab og mynd 3 sýnir Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar. Báðir hóparnir sem fengu pembrolizumab voru fremri krabbameinslyfjameðferðarhópnum með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar og enginn munur var á milli pembrolizumab skammtanna. Tölfræðilega marktækur munur á pembrolizumabi og krabbameinslyfjameðferð var ekki fyrir hendi í endanlegri greiningu á heildarlifun sem var ekki leiðrétt með tilliti til hugsanlegra truflandi áhrifa af víxlun. Af sjúklingum sem valdir voru með slembivali í krabbameinslyfjahópinn víxluðu 55% og fengu þá meðferð með pembrolizumabi.

Tafla 4: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-002

Endapunktur	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti n=181	Krabbameinslyfja- meðferð n=179
Lifun án sjúkdómsversnunar			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-gildi†	< 0,001	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
Heildarlifun			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-gildi†	0,1173	0,0106‡	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Besta hlutlæga svörun			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Algjör svörun	3%	7%	0%
Hlutasvörun	19%	20%	5%
Lengd svörunar§			
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Ekki náð (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% yfirstandandi eftir 12 mánuði	73% ¶	79% ¶	0% ¶

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

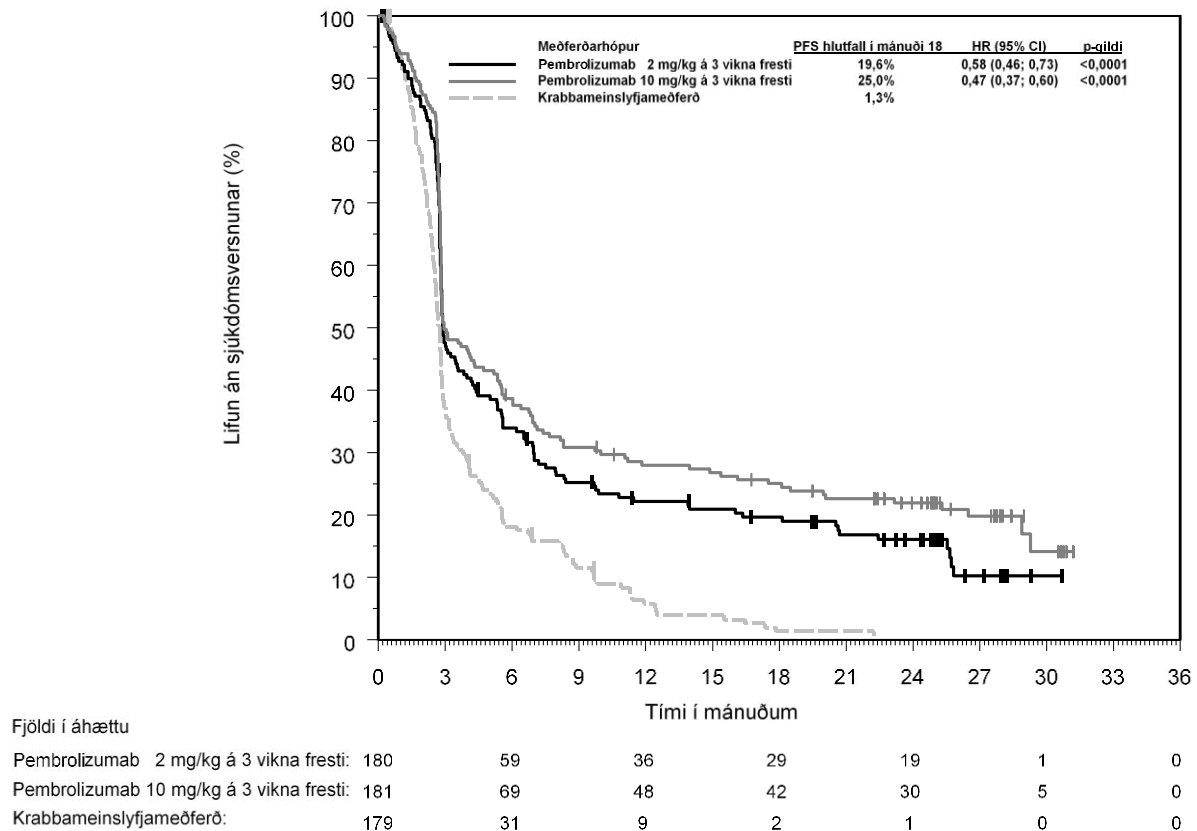
† Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

‡ Ekki tölfræðilega marktækt eftir aðlögun fyrir margfaldan samanburð

§ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun úr endanlegu greiningunni

¶ Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 3: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá meðferðarhóp í KEYNOTE-002 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



KEYNOTE-001: Opin rannsókn hjá sjúklingum með sortuæxli sem hafa ekki fengið meðferð með ipilimumabi og sem hafa fengið meðferð með ipilimumabi

Öryggi og verkun pembrolizumabs hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli var rannsakað í opinni rannsókn án samanburðar, KEYNOTE-001. Verkun hjá 276 sjúklingum var metin í tveimur skilgreindum hópum, annar tók til sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með ipilimumabi (og með BRAF eða MEK hemlum ef þeir voru með BRAF V600 stökkbreytingu). Í hinum hópnum voru sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð með ipilimumabi. Sjúklingum var slembiraðað og fengu pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti eða 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti. Sjúklingar fengu pembrolizumab þar til sjúkdómur tók að versna eða þar til eiturverkanir voru óásættanlegar. Klínískt stöðugir sjúklingar með vísbendingar í upphafi um sjúkdómsversnun fengu að halda meðferð áfram þar til sjúkdómsversnun hafði verið staðfest. Viðmið um útlökun frá rannsókninni voru sambærileg og í KEYNOTE-002.

Af þeim 89 sjúklingum sem fengu 2 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi og höfðu áður fengið ipilimumab, voru 53% karlar, 33% ≥65 ára og miðgildi aldurs var 59 ár (á bilinu 18-88). Allir nema tveir sjúklingar voru hvítir. Áttatíu og fjögur prósent voru með M1c stöðu og 8% sjúklinga voru með sögu um meinvörp í heila. Sjötíu prósent höfðu fengið a.m.k. tvær og 35% sjúklinga þrjár eða fleiri altækar meðferðir áður við langt gengnu sortuæxli. Í rannsókninni var greint frá BRAF stökkbreytingum hjá 13% þátttakenda. Allir sjúklingar með BRAF stökkbreytt æxli höfðu áður fengið meðferð með BRAF hemli.

Af 51 sjúklingi sem fékk 2 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi og sem höfðu ekki fengið meðferð með ipilimumabi, voru 63% karlar, 35% ≥65 ára og miðgildi aldurs var 60 ár (á bilinu 35-80). Allir nema einn sjúklingur voru hvítir. Sextíu og þrjú prósent voru með M1c stöðu og 2% sjúklinga voru með sögu um meinvörp í heila. Fjörutíu og fimm prósent höfðu ekki fengið meðferð við langt gengnu sortuæxli áður. Í rannsókninni var greint frá BRAF stökkbreytingum hjá 20 (39%) sjúklingum. Á meðal sjúklinga með BRAF stökkbreytt æxli höfðu 10 (50%) fengið meðferð með BRAF hemli.

Aðalútkomumæling verkunar var ORR eftir mat óháðrar skoðunar samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Aukaútkomumælingar verkunar voru tíðni sjúkdómsstjórnunar (felur í sér algjöra svörun, hlutasvörun og stöðugan sjúkdóm), lengd svörunar, lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun. Svörun æxlis var metin á 12 vikna fresti. Í töflu 5 eru lykilútkomumælingar teknar saman hjá sjúklingum sem hafa/eða hafa ekki áður fengið meðferð með ipilimumabi, sem fá pembrolizumab í skammtinum 2 mg/kg líkamsþyngdar byggt á að lágmarki 30 mánaða eftirfylgni hjá öllum sjúklingum.

Tafla 5: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-001

Endapunktur	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með ipilimumabi n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með ipilimumabi n=51
Besta hlutlæga svörun* samkvæmt IRO†		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Algjör svörun	7%	12%
Hlutasvörun	19%	24%
Tíðni sjúkdómsstjórnunar %‡	48%	49%
Lengd svörunar§		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% yfirstandandi eftir 24 mánuði¶	75%	71%
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Hlutfall lifunar án sjúkdómsversnunar eftir 12 mánuði	34%	38%
Heildarlifun		
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	18,9 (11; ekki fyrir hendi)	28,0 (14; ekki fyrir hendi)
Hlutfall heildarlifunar eftir 24 mánuði	44%	56%

* Sjúklingar sem ekki eru með mælanlegan sjúkdóm við upphaf samkvæmt óháðri geislagreiningu eru taldir með

† IRO = samþætt geislagreining og mat krabbameinslæknis samkvæmt RECIST útgáfu 1.1

‡ Byggt á bestu svörun stöðugs sjúkdóms eða betri

§ Byggt á sjúklingum með staðfesta svörun samkvæmt óháðri skoðun, byrjaði daginn sem svörun var fyrst skráð, n= 23 fyrir sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með ipilimumabi, n=18 fyrir sjúklinga sem hafa ekki fengið ipilimumab

¶ Byggt á Kaplan-Meier mati

Niðurstöður hjá sjúklingum sem hafa áður fengið ipilimumab (n=84) og sem hafa ekki fengið ipilimumab (n=52) sem fengu 10 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi á 3 vikna fresti voru svipaðar og hjá sjúklingum sem fengu 2 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi á 3 vikna fresti.

Greining á undirhópum

Staða BRAF stökkbreytingar í sortuæxlum

Greining var gerð á undirhópi sem hluti af endanlegri greiningu í KEYNOTE-002 hjá sjúklingum með villigerðar BRAF (n=414; 77%) eða BRAF stökkbreytingu og fyrri BRAF meðferð (n=126; 23%) eins og sýnt er í töflu 6.

Tafla 6: Niðurstöður verkunar eftir stöðu BRAF stökkbreytinga í KEYNOTE-002

	Villigerðar BRAF		BRAF stökkbreyting og fyrri BRAF meðferð	
Endapunktur	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti (n=136)	Krabbameinslyfja-meðferð (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti (n=44)	Krabbameinslyfja-meðferð (n=42)
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
Heildarlifun Hættuhlutfall* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Greining var gerð á undirhópi sem hluti af endanlegri greiningu í KEYNOTE-006 hjá sjúklingum með villigerðar BRAF (n=525; 63%), BRAF stökkbreytingu án þess að hafa fengið BRAF meðferð (n=163; 20%) og BRAF stökkbreytingu og fyrri BRAF meðferð (n=139; 17%) eins og sýnt er í töflu 7.

Tafla 7: Niðurstöður verkunar eftir stöðu BRAF stökkbreytinga í KEYNOTE-006

	Villigerðar BRAF		BRAF stökkbreyting án fyrri BRAF meðferðar		BRAF stökkbreyting og fyrri BRAF meðferð	
Endapunktur	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti (sameinað)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti (sameinað)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti (sameinað)	Ipilimumab (n=52)
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
Heildarlifun Hættuhlutfall* (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við ipilimumab) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

PD-L1 staða í sortuæxlum

Greining var gerð á undirhópi sem hluti af endanlegri greiningu í KEYNOTE-002 hjá sjúklingum sem voru PD-L1 jákvæðir (PD-L1 tjáning í $\geq 1\%$ æxla og æxlistengdum ónæmisfrumum miðað við allar lífvænlegar æxlisfrumur – MEL skor) á móti PD-L1 neikvæðum. PD-L1 tjáning var rannsökuð afturvirkir með greiningu á mótfnalitun vefja (IHC) með 22C3 og-PD-L1 mótefni. Hjá sjúklingum sem voru matshæfir fyrir PD-L1 tjáningu (79%), voru 69% (n=294) PD-L1 jákvæðir og 31% (n=134) voru PD-L1 neikvæðir. Í töflu 8 eru niðurstöður verkunar teknar saman samkvæmt PD-L1 tjáningu.

Tafla 8: Niðurstöður verkunar samkvæmt PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-002

Endapunktur	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti	Krabbameins- lyfjameðferð	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti	Krabbameins- lyfjameðferð
	PD-L1 jákvæðir		PD-L1 neikvæðir	
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
Heildarlifun Hættuhlutfall* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Greining var gerð á undirhópi sem hluti af endanlegri greiningu í KEYNOTE 006 hjá sjúklingum sem voru PD-L1 jákvæðir (n=671; 80%) á móti PD-L1 neikvæðum (n=150; 18%). Hjá sjúklingum sem voru matshæfir fyrir PD-L1 tjáningu (98%) voru 82% PD-L1 jákvæðir og 18% PD-L1 neikvæðir. Í töflu 9 eru niðurstöður verkunar teknar saman samkvæmt PD-L1 tjáningu.

Tafla 9: Niðurstöður verkunar samkvæmt PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-006

Endapunktur	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti (sameinað)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti (sameinað)	Ipilimumab
	PD L1 jákvæðir		PD L1 neikvæðir	
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
Heildarlifun Hættuhlutfall* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við ipilimumab) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Sortuæxli í auga

Hjá 20 sjúklingum með sortuæxli í auga sem tóku þátt í KEYNOTE-001 var ekki greint frá hlutlægri svörun, greint var frá stöðugum sjúkdómi hjá 6 sjúklingum.

KEYNOTE-716: Samanburðarrannsókn með lyfleysu á viðbótarmeðferð hjá sjúklingum sem hafa gengist undir brotnám á stigi IIB eða IIC

Verkun pembrolizumabs var metin í KEYNOTE-716, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir brotnám á sortuæxli á stigi IIB eða IIC. Alls var 976 sjúklingum slembiraðað (1:1) og fengu þeir pembrolizumab 200 mg á þriggja vikna fresti (eða barnaskammtinn [12 til 17 ára] 2 mg/kg í bláæð [allt að hámarki 200 mg] á 3 vikna fresti) (n=487) eða lyfleysu (n=489) í allt að eitt ár eða þar til sjúkdómur tók sig upp aftur eða eitruverkanir urðu óásættanlegar. Slembiröðun var lagskipt eftir AJCC (American Joint Committee on Cancer), 8. útgáfu T stigunar. Sjúklingar með virkan sjálfsmæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar eða sortuæxli í slímhúð eða auga voru útilokaðir. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð við sortuæxli, aðra en skurðaðgerð voru útilokaðir. Sjúklingar fóru í myndgreiningu á 6 mánaða fresti frá slembiröðun út 4. ár og síðan einu sinni 5 árum eftir slembiröðun eða þar til sjúkdómur tók sig upp aftur, eftir því hvort kom fyrst.

Hjá sjúklingunum 976 voru eiginleikar við upphaf rannsóknar: miðgildi aldurs var 61 ár (bil 16-87; 39% 65 ára eða eldri); 2 unglingar [einn í hvorum meðferðarhópi]; 60% karlar og ECOG færnikor var 0 (93%) og 1 (7%). Sextíu og fjögur prósent voru með stig IIB og 35% voru með stig IIC.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án endurkomu sjúkdóms (recurrence-free survival (RFS)) samkvæmt mati rannsakanda hjá öllu þýðinu, þar sem RFS var skilgreint sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að fyrstu endurkomu sjúkdóms (staðbundið, svæðisbundið eða fjarlæg meinvörp) eða dauðsfall, eftir því hvort kom fyrst. Aukaútkomumælingar verkunar voru lifun án fjarlægra meinvarpa (DMFS) og heildarlifun hjá öllu þýðinu. Heildarlifun var ekki metin formlega þegar greiningin var gerð. Við fyrirframskilgreinda milligreiningu sýndi rannsóknin upphaflega tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án endurkomu sjúkdóms (HR 0,65; 95% CI 0,46; 0,92; p-gildi = 0,00658) hjá sjúklingum sem slembiraðað var í pembrolizumabhópin samanborið við lyfleysu. Niðurstöður sem greint var frá í fyrirframskilgreindu lokagreiningunni á RFS með miðgildi eftirfylgni 20,5 mánuðir, eru teknar saman í töflu 10. Uppfærðar niðurstöður varðandi RFS með miðgildi eftirfylgni 38,5 mánuðir voru í samræmi við lokagreininguna á RFS fyrir sjúklinga sem var slembiraðað í pembrolizumabhópin samanborið við lyfleysu (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,79) (sjá mynd 4). Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án fjarlægra meinvarpa (HR 0,64; 95% CI 0,47; 0,88; p-gildi = 0,00292) hjá sjúklingum sem var slembiraðað í pembrolizumabhópin samanborið við lyfleysu í fyrirframskilgreindu milligreiningunni með miðgildi eftirfylgni 26,9 mánuðir. Niðurstöður sem greint var frá í fyrirframskilgreindu lokagreiningunni fyrir lifun án fjarlægra meinvarpa með miðgildi eftirfylgni 38,5 mánuðir eru teknar saman í töflu 10 og mynd 5.

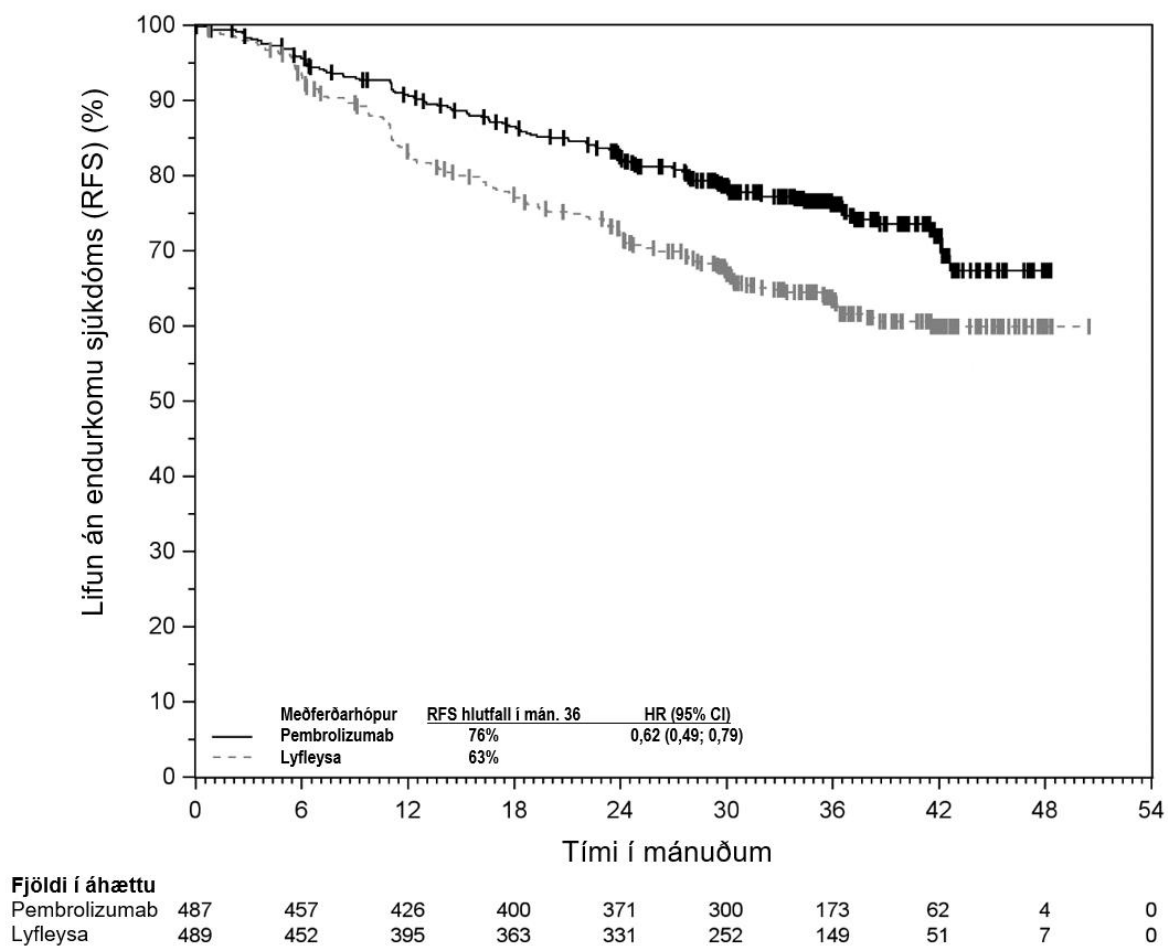
Tafla 10: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-716

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=487	Lyfleysa n=489
RFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	72 (15%)	115 (24%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-gildi (lagskipt log-röðun) [†]	0,00046	
DMFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0.59 (0.44; 0.79)	

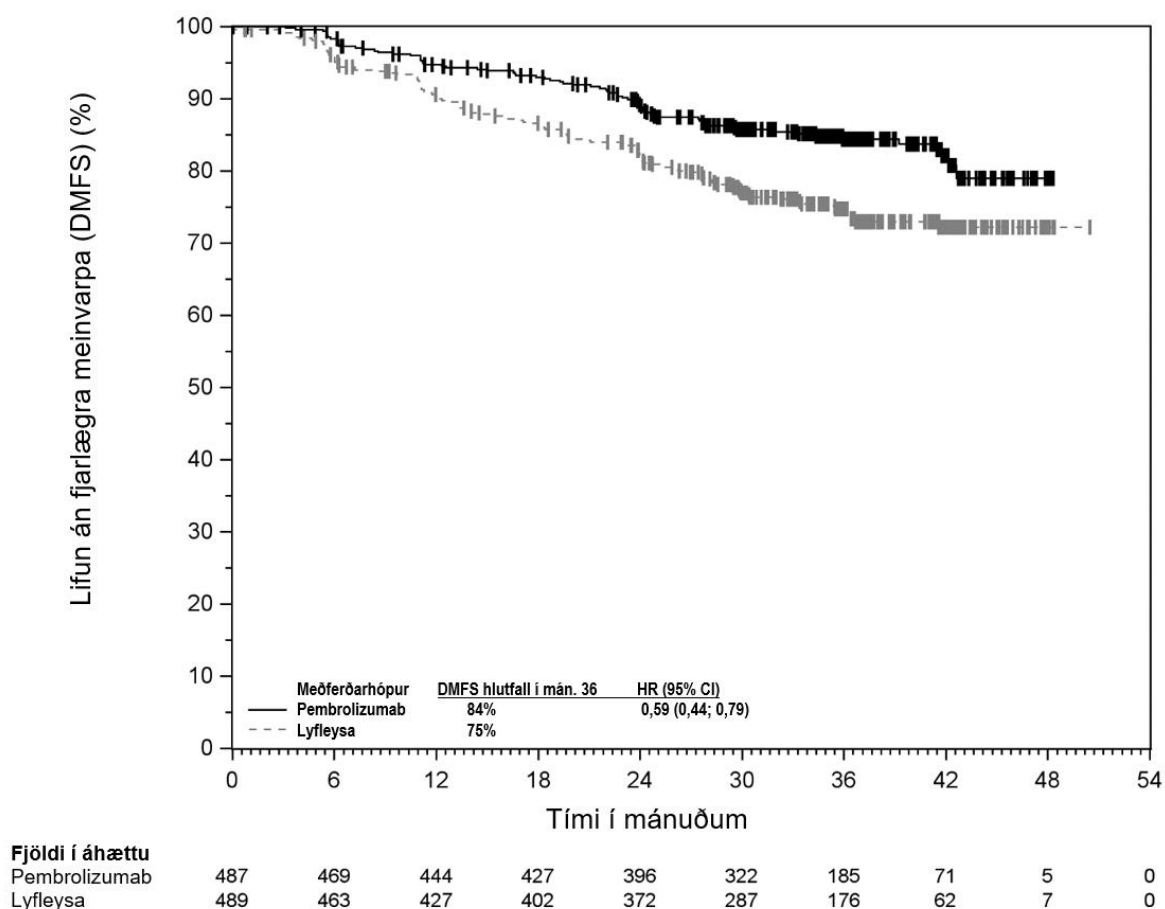
* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[†] Nafngildi p-gildis byggt á log-röðunar prófi lagskiptu eftir American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. útgáfu T stigunar
NR = ekki náð

Mynd 4: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án endurkomu sjúkdóms eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-716 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 5: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án fjarlægra meinvarpa eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-716 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



KEYNOTE-054: Samanburðarrannsókn með lyfleysu á viðbótarmeðferð hjá sjúklingum sem hafa gengist undir algjört brottmál á sortuæxli á stigi III

Verkun pembrolizumabs var metin í KEYNOTE-054, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir algjört brottmál á sortuæxli á stigi IIIA (> 1 mm eitlar með meinvörpum), IIIB eða IIIC. Alls var 1.019 fullorðnum sjúklingum slembiraðað (1:1) og fengu þeir pembrolizumab 200 mg á þriggja vikna fresti (n=514) eða lyfleysu (n=505) í allt að eitt ár, þar til sjúkdómur tók sig upp aftur eða eiturverkanir urðu óásættanlegar. Slembiröðun var lagskipt eftir AJCC, 7. útgáfu stigunar (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 jákvæðir eitlar og IIIC ≥ 4 jákvæðir eitlar) og landsvæðum (Norður-Ameríka, Evrópulönd, Ástralía og önnur lönd eins og skilgreint er). Eitlar verða að hafa verið fjarlægðir hjá sjúklingum og þeir fengið geislameðferð ef við á 13 vikum fyrir upphaf meðferðar. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar eða sortuæxli í slímhúð eða auga voru útilokaðir. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð við sortuæxli, aðra en skurðaðgerð eða interferon við þykku, frumkomnu sortuæxli án vísbendinga um áhrif á eitla voru útilokaðir. Sjúklingar fóru í myndgreiningu á 12 vikna fresti eftir fyrsta skammtinn af pembrolizumabi fyrstu tvö árin, síðan á 6 mánaða fresti frá ári 3 til 5 og árlega eftir það.

Hjá sjúklingunum 1.019 voru eiginleikar við upphaf rannsóknar: miðgildi aldurs var 54 ár (25% 65 ára eða eldri), 62% karlar og ECOG færnisfrumur var 0 (94%) og 1 (6%). Sextán prósent voru með stig IIIA, 46% voru með stig IIIB, 18% voru með stig IIIC (1-3 jákvæðir eitlar) og 20% voru með stig IIIC (≥ 4 jákvæðir eitlar), 50% voru með BRAF V600 stökkbreytingu og 44% voru með BRAF villigerð. PD-L1 tjáning var prófuð afturvirk með IHC greiningu með 22C3 PD-L1 mótefni; 84% sjúklinga voru með PD-L1-jákvætt sortuæxli (PD-L1 tjáning í ≥ 1% æxla og æxlistengdra ónæmisfrumna miðað við allar lífvænlegar æxlisfrumur). Sama stigakerfi var notað fyrir sortuæxli með meinvörpum (MEL-skor).

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án endurkomu sjúkdóms (RFS) samkvæmt mati rannsakanda hjá öllu þýðinu og hjá þeim sem voru með PD-L1 jákvæð æxli, þar sem RFS var skilgreint sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að dagsetningu fyrstu endurkomu sjúkdóms (staðbundið, svæðisbundið eða fjarlæg meinvörp) eða dauðsfall, eftir því hvort kom fyrst. Aukaútkomumælingar verkunar voru lifun án fjarlægra meinvarpa (DMFS) og heildarlifun hjá öllu þýðinu og hjá þýðinu með PD-L1 jákvæð æxli. Heildarlifun var ekki metin formlega þegar greiningarnar voru gerðar. Við fyrirfram tilgreinda milligreiningu sýndi rannsóknin upphaflega tölfraðilega marktækan ávinning í lifun án endurkomu sjúkdóms (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; p-gildi < 0,0001) hjá sjúklingum sem slembiraðað var í pembrolizumabhópinn samanborið við lyfleysu. Uppfærðar niðurstöður verkunar með miðgildi eftirfylgni 45,5 mánuðir eru teknar saman í töflu 11 og myndum 6 og 7.

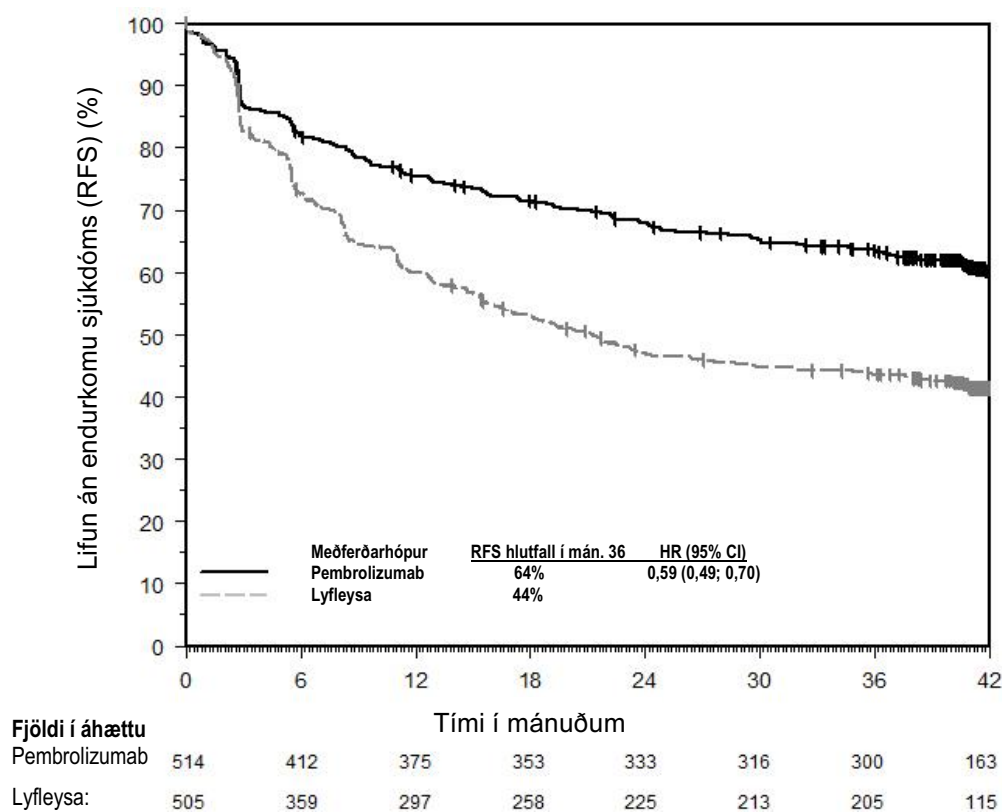
Tafla 11: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-054

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=514	Lyfleysa n=505
RFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	203 (40%)	288 (57%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	173 (34%)	245 (49%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	NR	40,0 (27,7; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-gildi (lagskipt log-röðun)	< 0,0001	

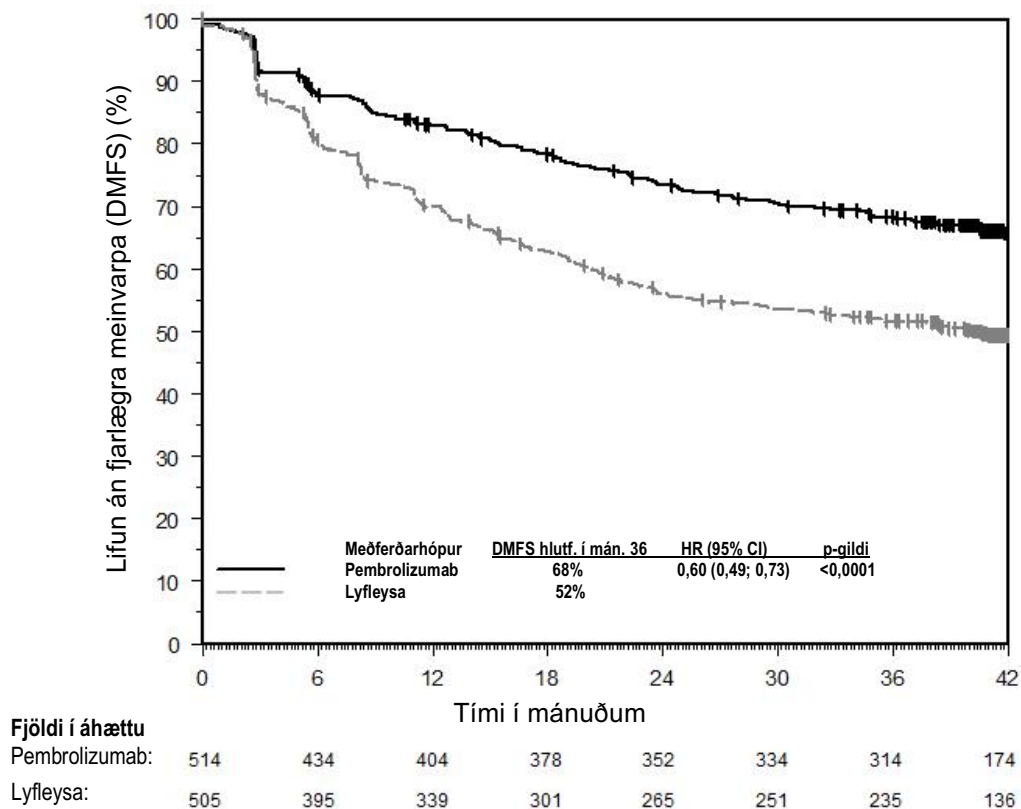
* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

NR = ekki náð

Mynd 6: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án endurkomu sjúkdóms eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-054 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 7: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án fjarlægra meinvarpa eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-054 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Sýnt var fram á ávinning með tilliti til RFS og DMFS hjá öllum undirhópunum, sem voru PD-L1 æxlistjáning, BRAF stökkbreytingastaða og stigun sjúkdóms (samkvæmt AJCC 7. útgáfu). Við endurflokkun í eftirágreiningu samkvæmt núgildandi stigunarkerfi AJCC 8. útgáfu voru niðurstöðurnar sambærilegar.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

KEYNOTE-671: Samanburðarrannsókn á formeðferð og viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með skurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC)

Verkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi sem formeðferð og síðan áframhaldandi sem viðbótarmeðferð eitt og sér var rannsökuð í KEYNOTE-671 sem er fjölsetra, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu. Lykilviðmið fyrir þátttöku í rannsókninni voru sjúklingar með ómeðhöndlað og skurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem eru í mikilli hættu (stig II, IIIA eða IIIB (N2) samkvæmt AJCC 8. útgáfu) á endurkomu, óháð PD-L1 æxlistjáningu samkvæmt PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM prófi. Próf fyrir erfðafræðilegum litningagalla í æxli eða krabbameinsvöldum var ekki skilyrði fyrir þátttöku.

Eftirfarandi forsendur fyrir vali skilgreina sjúklinga í mikilli hættu á endurkomu sjúkdómsins, sem falla undir ábendinguna og endurspegla sjúklingaþýði með sjúkdóm á stigi II – IIIB (N2) samkvæmt 8. útgáfu stigunarkerfisins: æxlisstærð > 4 cm; eða æxli af hvaða stærð sem er með útbreiðslu annaðhvort N1 eða N2; eða æxli sem eru ífarandi í vefi í brjóstholi (beint ífarandi í ytri brjósthimnu, brjóstvegg, þind, þindartaug, miðmætisfleiðru, veggþynnu gollurshúss, miðmæti, hjarta, stórar æðar, barka, endurtekið í barkakýlistaug, vélinda, liðbol, bringubeinskjöl); eða æxli sem ná til meginberkju með æxli > 4 cm; eða æxli > 4 cm sem valda lungnahruni (atelectasis) með teppu sem nær að lungnaporti; eða æxli með aðskilda æxlisnúta í sama lungnablaði eða öðru lungnablaði sömu megin og frumæxlið.

Ef við átti fengu sjúklingar geislameðferð til viðbótar, áður en þeir fengu viðbótarmeðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar á seinustu 2 árum fyrir meðferð eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slembiröðun var lagskipt eftir stigi sjúkdóms (II, III), PD-L1 æxlistjáningu (TPS ≥ 50% eða < 50%), vefjafræði (flöguþekjugerð, ekki flöguþekjugerð) og landsvæðum (Austur Asía eða önnur landssvæði).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan af eftirfarandi meðferðarhópum:

- Meðferðarhópur A: formeðferð með pembrolizumab 200 mg á degi 1 ásamt cisplatin 75 mg/m² og annaðhvort pemetrexed 500 mg/m² á degi 1 eða gemcitabin 1.000 mg/m² á degi 1 og 8 í hverri 21 dags lotu, allt að 4 lotur. Eftir skurðaðgerð var pembrolizumab 200 mg gefið á 3 vikna fresti, allt að 13 lotur.
- Meðferðarhópur B: formeðferð með lyfleysu á degi 1 ásamt cisplatin 75 mg/m² og annaðhvort pemetrexed 500 mg/m² á degi 1 eða gemcitabin 1.000 mg/m² á degi 1 og 8 í hverri 21 dags lotu, allt að 4 lotur. Eftir skurðaðgerð var lyfleysa gefin á 3 vikna fresti, allt að 13 lotur.

Í öllum tilvikum var rannsóknarlyfið gefið með innrennsli í bláæð. Meðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu var haldið áfram til loka meðferðar (17 lotur), sjúkdómur ágerðist sem útilokaði læknaði skurðaðgerð, sjúkdómur tók sig upp aftur í viðbótarmeðferðinni, sjúkdómur ágerðist hjá þeim sem gengust ekki undir skurðaðgerð eða voru með ófullnægjandi brotnám og hófu viðbótarmeðferð eða eiturverkanir urðu óásættanlegar. Ástand æxlis var metið við upphaf, í viku 7 og viku 13 í formeðferðinni og innan 4 vikna áður en viðbótarmeðferðin hófst. Þegar viðbótarmeðferðin var hafin var lagt mat á æxli á 16 vikna fresti út þriðja árið og síðan á 6 mánaða fresti.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun (OS) og lifun án tilvika (EFS) samkvæmt mati rannsakanda.

Aukaútkomumælingar verkunar voru meinafræðilegt heildarsvörunarhlutfall (pCR) og talsvert meinafræðilegt svörunarhlutfall (major pathological response, mPR) samkvæmt mati BIPR (blinded independent pathology review).

Alls var 797 sjúklingum í KEYNOTE-671 slembiraðað: 397 sjúklingar í pembrolizumab hópinn og 400 í lyfleysuhópinn. Einkenni við upphaf rannsóknar voru: miðgildi aldurs 64 ár (á bilinu: 26 til 83), 45% voru 65 ára eða eldri; 71% karlar; 61% hvítir, 31% asískir og 2% svartir. Sextíu og þrjú prósent voru með ECOG færnis skor 0 og 37% með færnis skor 1; 30% voru með sjúkdóm á stigi II og 70% með stig III; 33% voru með TPS $\geq$ 50% og 67% með TPS < 50%; 43% voru með æxli af flöguþekjugerð og 57% með æxli sem ekki voru af flöguþekjugerð; 31% voru frá Austur-Asíu. Fjögur prósent sjúklinga voru með EGFR stökkbreytingar og hjá 66% var staða EGFR stökkbreytinga ekki þekkt. Þrjú prósent sjúklinga voru með ALK yfirfærslu og hjá 68% var ALK yfirfærsla ekki þekkt.

Áttatíu og eitt prósent sjúklinga í hópnum sem fékk pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi fengu lækningu skurðaðgerð samanborði við 76% sjúklinga í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til OS, EFS, pCR og mPR hjá sjúklingum sem fengu samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi, fylgt eftir með pembrolizumab einlyfjameðferð samanborði við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi, fylgt eftir með lyfleysu eingöngu. Í fyrirframskilgreindri milligreiningu (miðgildi eftirfylgni 21,4 mánuðir (á bilinu: 0,4 til 50,6 mánuðir)) var hættuhlutfall fyrir EFS 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72; $p < 0,0001$) hjá sjúklingum sem samkvæmt slembivali fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi, fylgt eftir með pembrolizumab einlyfjameðferð samanborði við sjúklinga sem samkvæmt slembivali fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi, fylgt eftir með lyfleysu eingöngu. Þegar greiningin var gerð voru niðurstöður heildarlifunar ekki fullbúnar.

Í töflu 12 er samantekt á lykilniðurstöðum verkunar í fyrirframskilgreindri milligreiningu með miðgildi eftirfylgni 29,8 mánuðir (á bilinu: 0,4 til 62,0 mánuðir). Kaplan-Meier gröf fyrir OS og EFS eru á myndum 8 og 9.

Tafla 12: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-671

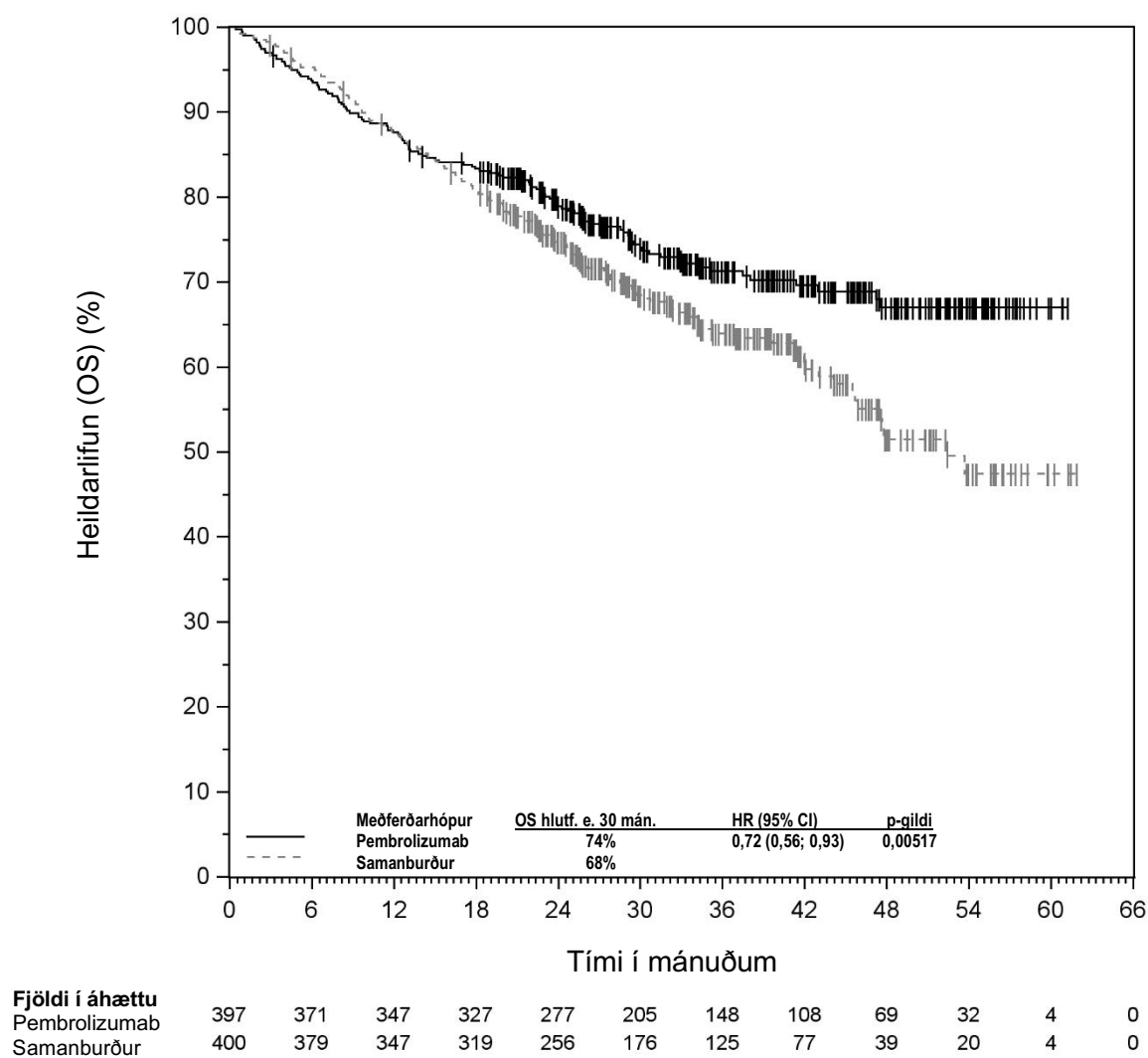
Endapunktur	Pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð / pembrolizumab n = 397	Lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð / lyfleysa n = 400
Heildarlifun (OS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	110 (28%)	144 (36%)
Miðgildi í mánuðum* (95% CI)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-gildi [‡]	0,00517	
EFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	174 (44%)	248 (62%)
Miðgildi í mánuðum* (95% CI)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0.59 (0.48; 0.72)	

* Byggt á Kaplan-Meier mati

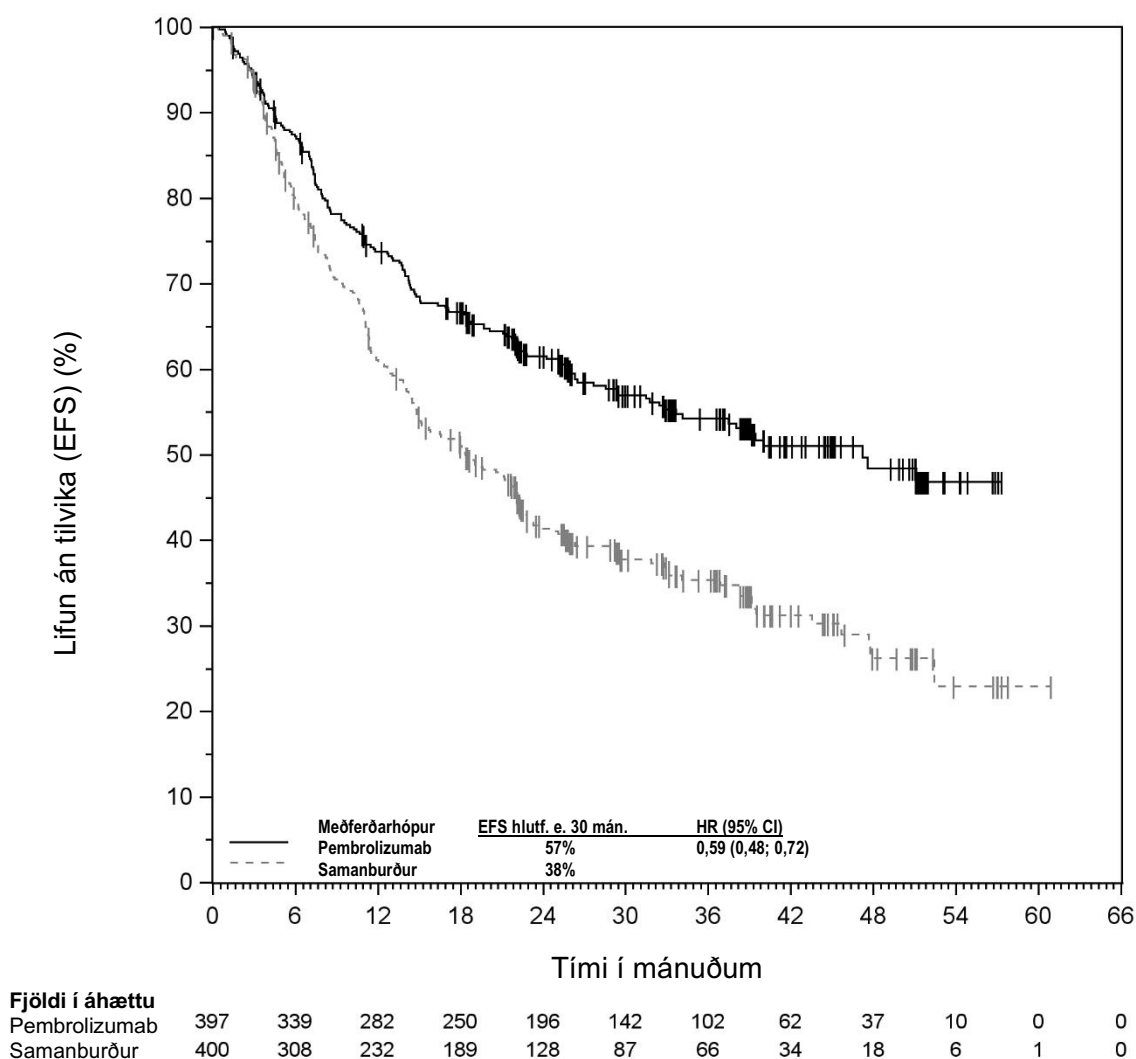
[†] Byggt á Cox aðhvarfslíkani þar sem meðferð var skýribreyta lagskipt eftir stigi sjúkdóms, PD-L1 æxlistjáningu, vefjafræði og landsvæðum

[‡] Byggt á lagskiptu log-röðunarprófi
NR = ekki náð

Mynd 8: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-671 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 9: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án tilvika eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-671 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Könnunargreining á undirhópi sem gerð var eftir á KEYNOTE-671 hjá sjúklingum sem voru með PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (pembrolizumab hópur [n=132; 33%] og lyfleysuhópur [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (pembrolizumab hópur [n=127; 32%] og lyfleysuhópur [n=115; 29%]) og TPS < 1% (pembrolizumab hópur [n=138; 35%] og lyfleysuhópur [n=151; 38%]). Hættuhlutfall fyrir EFS var 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) hjá sjúklingum með TPS $\geq 50\%$, 0,52 (95% CI: 0,36; 0,73) hjá sjúklingum með TPS = 1 - 49% og 0,75 (95% CI: 0,56; 1,01) hjá sjúklingum með TPS < 1%. Hættuhlutfall fyrir heildarlifun var 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) hjá sjúklingum með TPS $\geq 50\%$, 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07) hjá sjúklingum með TPS = 1 - 49% og 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32) hjá sjúklingum með TPS < 1%.

KEYNOTE-091: Samanburðarrannsókn með lyfleysu á viðbótarmeðferð eftir brotnám hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-091 sem er fjölsetra, slembuð, þríblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð í mikilli hættu (stig IB [T2a ≥ 4 cm], II eða IIIA samkvæmt AJCC 7. útgáfu) á endurkomu eftir algjört brotnám, án tillits til PD-L1 tjáningar, engin fyrri formeðferð með geislum og/eða formeðferð með krabbameinslyfjum, og engin fyrri eða fyrirhuguð viðbótargeislameðferð vegna yfirstandandi illkynja sjúkdóms. Próf fyrir erfðafræðilegum litningagalla í æxli/krabbameinsvöldum var ekki skilyrði fyrir þátttöku.

Eftirfarandi forsendur fyrir vali skilgreina sjúklinga í mikilli hættu á endurkomu sjúkdómsins, sem falla undir ábendinguna og endurspegla sjúklingaþýði með sjúkdóm á stigi IB [T2a ≥ 4 cm], II eða

IIIA samkvæmt 7. útgáfu stigunarkerfisins: æxlisstærð ≥ 4 cm; eða æxli af hvaða stærð sem er með útbreiðslu annaðhvort N1 eða N2; eða æxli sem eru ífarandi í vefi í brjóstholi (beint ífarandi í ytri brjósthimnu, brjóstvegg, þind, þindartaug, miðmætisfleiðru, veggþynnu gollurshúss, miðmæti, hjarta, stórar æðar, barka, endurtekið í barkakýlistaug, vélinda, liðbol, bringubeinskjöl); eða æxli sem ná til meginberkju < 2 cm frá bringubeinskili án þess að ná til hans; eða æxli sem tengjast lungnahrúni (atelectasis) eða teppumillivefslungnabólgu í öllu lunganu; eða æxli með aðskilda æxlisnúta í sama lungnablaði eða öðru lungnablaði sömu megin og frumæxlið. Rannsóknin náði ekki til sjúklinga sem voru með útbreiðslu N2 með æxli sem eru einnig ífarandi í miðmæti, hjarta, stórar æðar, barka, endurtekið í barkakýlistaug, vélinda, liðbol, bringubeinskjöl, eða með aðskilda æxlisnúta í mismunandi lungnablöðum á sömu hlið.

Sjúklingar gátu hafa fengið/eða ekki fengið viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum samkvæmt ráðleggingum læknisins. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækrar meðferðar á seinustu 2 árum fyrir meðferð eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar eða sem höfðu fengið meira en 4 lotur af viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum voru ekki gjaldgengir í rannsókna. Slembiröðun var lagskipt eftir stigi sjúkdóms (IB; II; IIIA), viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum (engin viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum; viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum), PD-L1 stöðu (TPS $< 1\%$ [neikvætt]; TPS 1-49%; TPS $\geq 50\%$), og landsvæðum (Vestur Evrópa; Austur Evrópa; Asía; aðrir heimshlutar). Sjúklingum var slembiræðið (1:1) og fengu pembrolizumab 200 mg (n=590) eða lyfleysu (n=587) í bláæð á 3 vikna fresti.

Meðferð var haldið áfram fram að endurkomu sjúkdóms í samræmi við skilgreiningu RECIST 1.1 samkvæmt ákvörðun rannsakanda, eiturverkanir urðu óásættanlegar eða í u.þ.b. 1 ár (18 skammtar). Sjúklingar fóru í myndgreiningu á 12 vikna fresti eftir fyrsta skammt af pembrolizumabi fyrsta árið, síðan á 6 mánaða fresti ár 2 til 3, og síðan árlega til loka árs 5. Eftir ár 5 er myndgreining samkvæmt hefðbundnum starfsháttum.

Af 1.177 slembiröðuðum sjúklingum fengu 1.010 (86%) viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum með platínulyfi eftir algjört brott nám. Hjá þessum 1.010 sjúklingum í KEYNOTE-091 voru upphafsbættir: miðgildi aldurs 64 ár (á bilinu: 35 til 84), 49% voru 65 ára eða eldri; 68% karlar og 77% hvítir, 18% asískir, 86% reyktu eða höfðu reykt. ECOG færnis skor var 0 hjá 61% og færnis skor 1 hjá 39%. Tólf prósent voru með stig sjúkdóms IB (T2a ≥ 4 cm), 57% stig II og 31% stig IIIA. Þrjátíu og níu prósent voru með PD-L1 tjáningu TPS $< 1\%$ [neikvætt], 33% voru með TPS 1-49%, 28% voru með TPS $\geq 50\%$. Sjö prósent voru með þekktar EGFR stökkbreytingar, 38% voru án EGFR stökkbreytinga og hjá 56% var staða EGFR stökkbreytinga ekki þekkt. Fimmtíu og tvö prósent voru frá Vestur Evrópu, 20% frá Austur Evrópu, 17% frá Asíu og 11% frá öðrum heimshlutum.

Aðalútkomumæling verkunar var lifun án sjúkdóms (DFS) samkvæmt mati rannsakanda hjá heildarþýði og þýði með PD-L1 tjáningu TPS $\geq 50\%$ þar sem DFS var skilgreint sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar til dagsetningar fyrstu endurkomu (staðbundin/svæðisbundin endurkoma, fjarmeinvörp), annars illkynja sjúkdóms eða dauðsfalls, hvað sem varð á undan. Aukalútkomumælingar verkunar voru mat rannsakanda á DFS hjá þýði með PD-L1 tjáningu TPS $\geq 1\%$ og heildarlifun hjá heildarþýði og þýði með PD-L1 tjáningu TPS $\geq 50\%$ og TPS $\geq 1\%$.

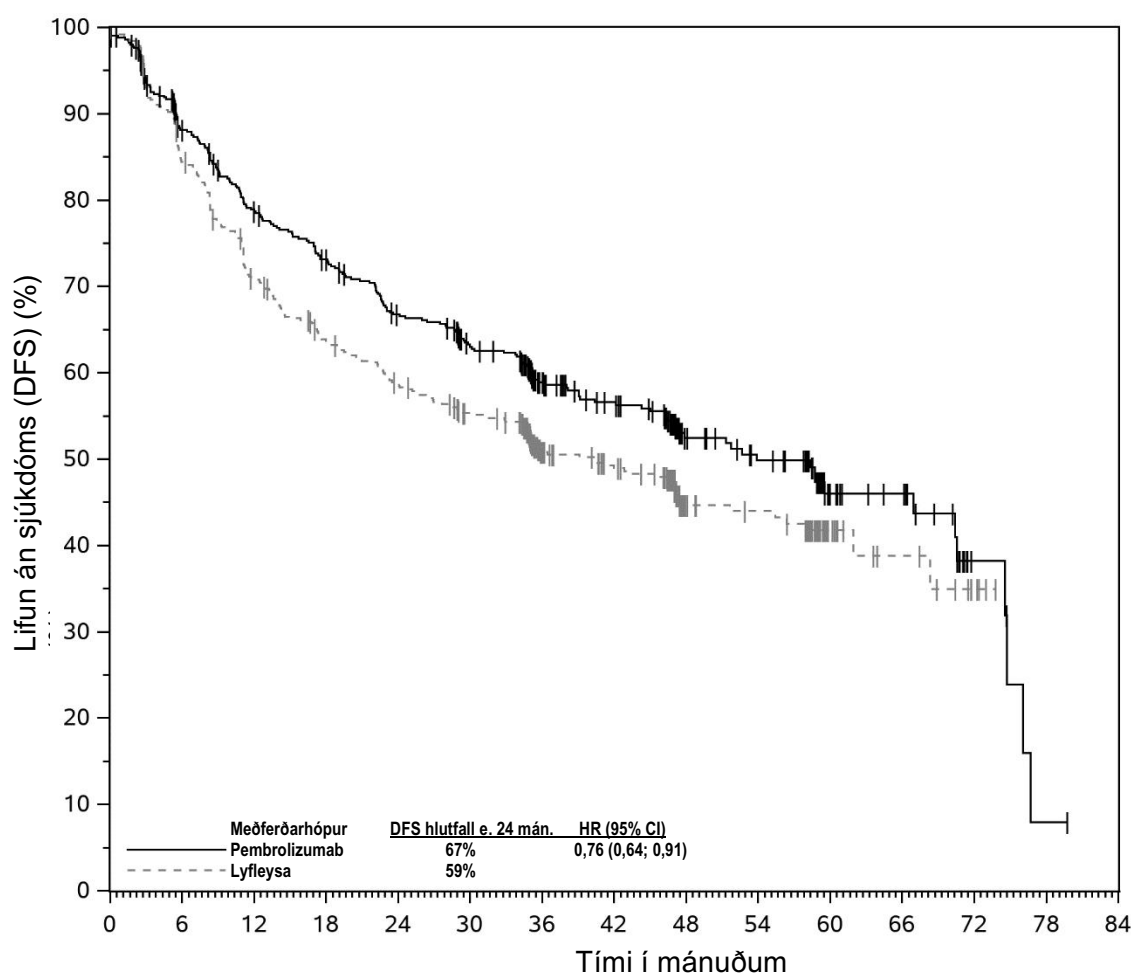
Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til DFS hjá heildarþýði (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) í fyrirframskilgreindri milligreiningu með miðgildi eftirfylgni 32,4 mánuðir (á bilinu: 0,6 til 68 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab samkvæmt slembivali samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu samkvæmt slembivali. Í töflu 13 og á mynd 10 er samantekt á niðurstöðum verkunar hjá sjúklingum sem fengu viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum við lokagreiningu á DFS þar sem miðgildi eftirfylgni var 46,7 mánuðir (á bilinu 0,6 til 84,2). Þegar greiningin var gerð voru niðurstöður heildarlifunar ekki fullbúnar, með aðeins 58% af fyrirframskilgreindum tilvikum heildarlifunar hjá heildarþýðinu. Könnunargreining á heildarlifun bendir til tilhneigingar sem er hagstæð pembrolizumabi miðað við lyfleysu með HR 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) hjá sjúklingum sem fengu viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum.

Tafla 13: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-091 hjá sjúklingum sem fengu viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=506	Lyfleysa n=504
DFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	225 (44%)	262 (52%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mánuðir (miðgildi) (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Byggt á fjölbreytu Cox aðhvarfslíkani

Mynd 10: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdóms eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-091 (sjúklingar sem fengu viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum)



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

KEYNOTE-024: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með NSCLC, sem ekki höfðu áður fengið meðferð

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-024, fjölsetra, opinni samanburðarrannsókn á meðferð á NSCLC með meinvörpum sem ekki hafði áður verið meðhöndlað. Sjúklingar höfðu PD-L1 tjáningu með $\geq 50\%$ TPS (tumour proportion score), byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá pembrolizumab í skammtinum 200 mg á 3 vikna fresti (n=154) eða krabbameinslyfjameðferð að vali rannsóknarlæknis sem innihélt

plátínulyf (n=151; þar með talið pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabin+cisplatin, gemcitabin+carboplatin eða paclitaxel+carboplatin. Sjúklingar með NSCLC sem ekki var flöguþekjukrabbamein gátu fengið viðhaldsmeðferð með pemetrexed). Sjúklingar fengu meðferð með pembrolizumabi þar til óásættanleg eiturverkun kom fram eða að sjúkdómurinn ágerðist. Meðferð gat haldið áfram þó að sjúkdómurinn ágerðist ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og rannsóknarlæknir taldi að það leiddi til klíníks ávinnings. Hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn ágerðist ekki gat meðferð varað í allt að 24 mánuði. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með EGFR eða ALK erfðafræðilega litningagalla í æxli, með sjálfsnæmissjúkdóm sem þarfnast altækrar meðferðar innan 2 ára meðferðar, með sjúkdóm sem þarfnast ónæmisbælandi meðferðar, eða sem höfðu fengið brjóstholsgæslu sem nam meira en 30 Gy á undangengnum 26 vikum. Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti. Sjúklingar í krabbameinslyfjameðferð, með sjúkdóm sem staðfest var af óháðum aðila að ágerðist, gátu skipt um hóp og fengið pembrolizumab.

Einkenni 305 sjúklinga í KEYNOTE-024 við upphaf rannsóknar voru; miðgildi aldurs var 65 ár (54% 65 ára eða eldri), 61% karlar, 82% hvítir, 15% af asískir og ECOG færnissskor var 0 hjá 35% og 1 hjá 65%. Einkenni sjúkdóms voru; flöguþekjukrabbamein (18%) og ekki flöguþekjukrabbamein (82%), M1 (99%) og meinvörp í heila (9%).

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metin með BICR (Blinded Independent Central Review) samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Aukaútkomumælingar verkunar voru heildarlifun (OS) og ORR (metin með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1). Í töflu 14 er tekið saman yfirlit yfir helstu mælingar varðandi virkni hjá öllu rannsóknarþýðinu. Greint er frá niðurstöðum varðandi lifun án sjúkdómsversnunar og ORR úr milligreiningu við eftirfylgni að miðgildi í 11 mánuði. Greint er frá niðurstöðum varðandi heildarlifun úr endanlegu greiningunni við eftirfylgni að miðgildi í 25 mánuði.

Tafla 14: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-024

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=154	Krabbameinslyfja- meðferð n=151
Lifun án sjúkdómsversnunar (PFS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	73 (47%)	116 (77%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-gildi†	<0,001	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
Heildarlifun (OS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	73 (47%)	96 (64%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-gildi†	0,002	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Algjör svörun	4%	1%
Hlutasvörun	41%	27%
Lengd svörunar‡		
Mánuðir, miðgildi (á bili)	Náðist ekki (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	88%§	59%¶

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

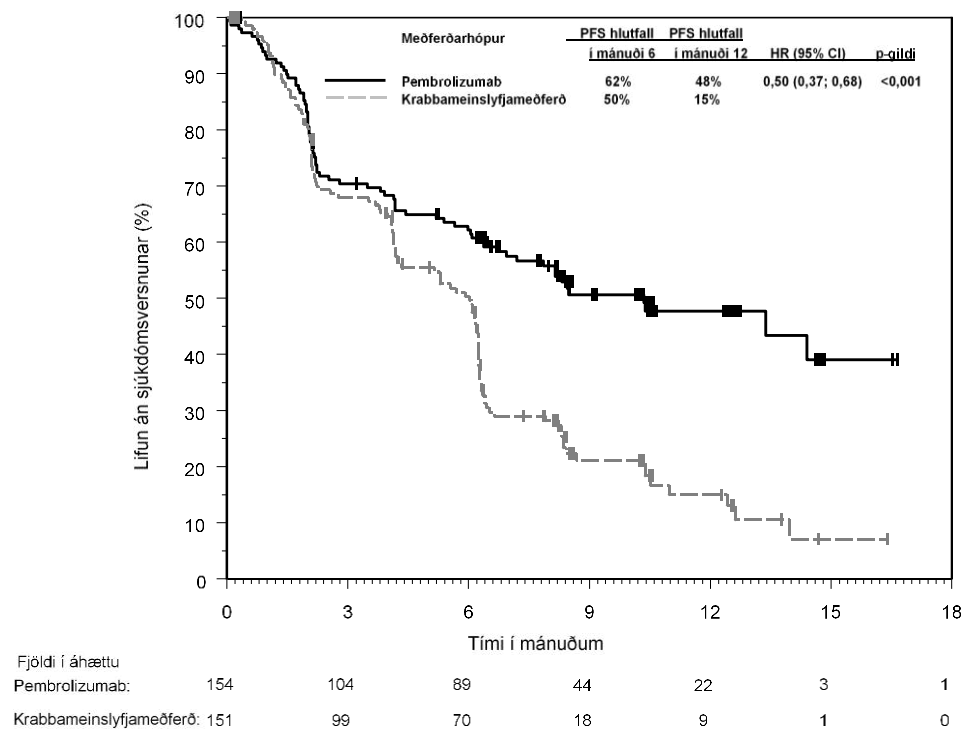
‡ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

§ Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 43 sjúklingar með svörun í 6 mánuði eða lengur

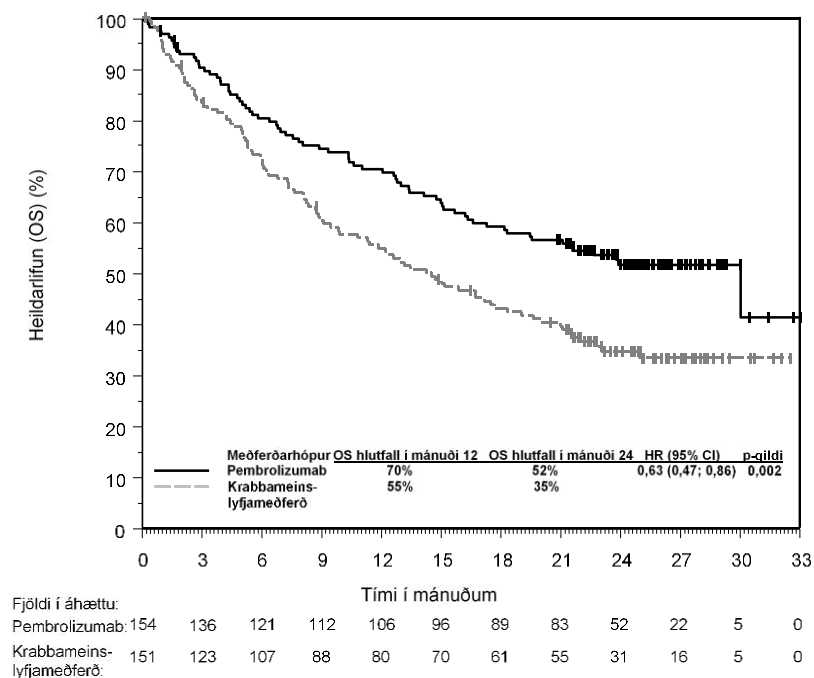
¶ Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 16 sjúklingar með svörun í 6 mánuði eða lengur

NA = liggur ekki fyrir

Mynd 11: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-024 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (Intent to Treat Population))



Mynd 12: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-024 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Í undirhópagreiningu var minnkaður lifunarávinningur fyrir pembrolizumab, samanborið við krabbameinslyfjameðferð, hjá þeim litla hópi sjúklinga sem aldrei höfðu reykt. Hinsvegar er ekki hægt að draga neina endanlega ályktun af þessum gögnum vegna þess hversu fáir sjúklingarnir voru.

KEYNOTE-042: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með NSCLC sem ekki höfðu áður fengið meðferð

Öryggi og verkun pembrolizumabs var einnig rannsakað í KEYNOTE-042, fjölsetra samanburðarrannsókn á meðferð á ómeðhöndluðu NSCLC, staðbundnu, langt gengnu eða með meinvörpum. Hönnun rannsóknarinnar var svipuð KEYNOTE-024, nema að sjúklingar höfðu PD-L1 tjáningu með $\geq 1\%$ TPS byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM prófi. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá 200 mg af pembrolizumabi á 3 vikna fresti (n=637) eða krabbameinslyfjameðferð að vali rannsóknarlæknis sem innihélt platínulyf (n=637; þ.m.t. pemetrexed+carboplatin eða paclitaxel+carboplatin. Sjúklingar með NSCLC sem ekki var af flöguþekjugerð gátu fengið viðhaldsmeðferð með pemetrexed.). Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti fyrstu 45 vikurnar og síðan á 12 vikna fresti.

Af 1.274 sjúklingum í KEYNOTE-042 höfðu 599 (47%) æxli sem tjáðu PD-L1 með TPS $\geq 50\%$ byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM prófi. Einkenni þessara 599 sjúklinga við upphaf rannsóknar voru meðal annars: miðgildi aldurs var 63 ár (45% 65 ára eða eldri), 69% voru karlar, 63% hvítir og 32% asískir, 17% af rómönskum uppruna og ECOG færnissskor var 0 hjá 31% og 1 hjá 69%. Einkenni sjúkdóms voru; flöguþekjugerð (37%) og ekki flöguþekjugerð (63%), stig IIIA (0,8%), stig IIIB (9%), stig IV (90%) og meinvörp í heila sem höfðu verið meðhöndluð (6%).

Aðalútkomumæling verkunar var heildarlífur. Aukaútkomumælingar verkunar voru PFS og ORR (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækan ávinning varðandi heildarlífur (OS) hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 TPS $\geq 1\%$ og slembiraðað var til að fá pembrolizumab einlyfjameðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð (HR 0,82; 95% CI 0,71; 0,93 við lokagreiningu) og hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 TPS $\geq 50\%$ og slembiraðað var til að fá pembrolizumab einlyfjameðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð. Í töflu 15 er samantekt á lykilniðurstöðum verkunar fyrir TPS $\geq 50\%$ þýðið við lokagreiningu sem gerð var eftir miðgildistíma eftirfylgni sem var 15,4 mánuðir. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífur fyrir TPS $\geq 50\%$ þýðið á grundvelli lokagreiningar er sýnt í mynd 13.

Tafla 15: Niðurstöður verkunar (PD-L1 TPS $\geq$ 50%) í KEYNOTE-042

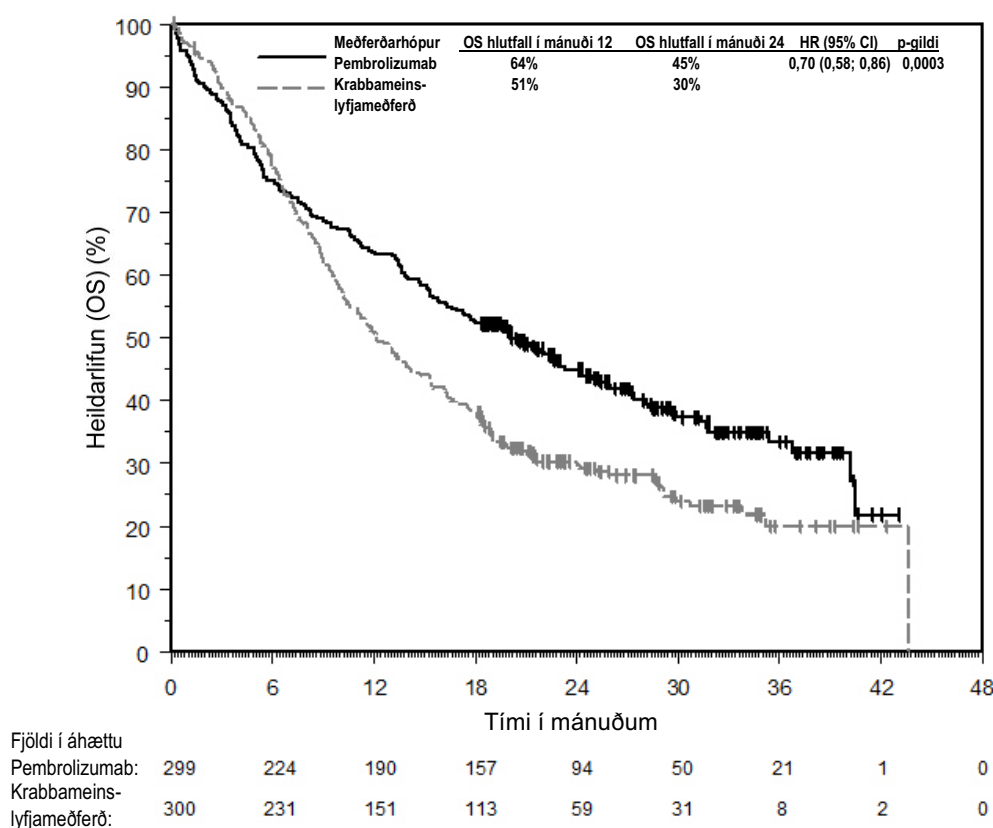
Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=299	Krabbameinslyfja- meðferð n=300
Heildarlífur (OS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	180 (60%)	220 (73%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-gildi†	0,0003	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
Lífur án sjúkdómsversnunar (PFS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	238 (80%)	250 (83%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR % (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Algjör svörun	1%	0,3%
Hlutasvörun	38%	32%
Lengd svörunar‡		
Mánuðir, miðgildi (bil)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% með lengd svörunar $\geq$ 18 mánuðir	57%	34%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

‡ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

Mynd 13: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-042 (sjúklingar með PD-L1 tjáningu TPS $\geq 50\%$, þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Niðurstöður könnunargreiningar á undirhópi, sem gerð var eftirá (post-hoc), sýndi tilhneigingu til minni lifunarávinnings fyrir pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð, bæði á fyrstu 4 mánuðunum og meðan á allri meðferðinni stóð, hjá sjúklingum sem aldrei höfðu reykt. Hins vegar er ekki hægt að draga afgerandi ályktun vegna könnunareðlis þessarar undirhópagreiningar.

KEYNOTE-189: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) og ekki af flöguþekjurgerð sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með pemetrexed og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi var rannsökuð í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við virkt lyf, KEYNOTE-189. Lykilviðmið fyrir þátttöku í rannsókn voru lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og ekki af flöguþekjurgerð með meinvörpum, engin fyrri altæk meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum og engir EGFR eða ALK erfðafræðilegir litningagallar í æxli. Sjúklingar með sjálfsmæmissjúkdóm sem þarfnadist altækrar meðferðar innan 2 ára frá meðferð; sjúkdóm sem þarfnast ónæmisbælandi meðferðar, eða sem höfðu fengið brjóstholsgæislu sem nam meira en 30 Gy á undangengnum 26 vikum gátu ekki tekið þátt. Sjúklingum var slembiraðað (2:1) til að fá eina af eftirfarandi áætlunum:

- Pembrolizumab 200 mg ásamt pemetrexed 500 mg/m² og að vali rannsóknarlæknis cisplatin 75 mg/m² eða carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. í bláæð á 3 vikna fresti í 4 lotur, eftir það pembrolizumab 200 mg og pemetrexed 500 mg/m² í bláæð á 3 vikna fresti (n=410)
- Lyfleysa ásamt pemetrexed 500 mg/m² og að vali rannsóknarlæknis cisplatin 75 mg/m² eða carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. í bláæð á 3 vikna fresti í 4 lotur, eftir það lyfleysa og pemetrexed 500 mg/m² í bláæð á 3 vikna fresti (n=206)

Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram þar til sjúkdómsversnun var samkvæmt RECIST 1.1 að mati rannsóknarlæknisins, fram komu óásættanlegar eiturverkanir eða að hámarki í 24 mánuði. Lyfjagjöf pembrolizumabs var leyfð fram yfir sjúkdómsversnun metin með BICR samkvæmt RECIST eða fram yfir að meðferð með pemetrexed var hætt ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og fékk klínískan ávinning að mati rannsóknarlæknisins. Hjá sjúklingum sem luku 24 mánuðum af meðferð

eða fengu algjöra svörun var hægt að hefja meðferð með pembrolizumabi aftur við sjúkdómsversnun og gefa í allt að 1 ár til viðbótar. Ástand æxlis var metið í viku 6 og viku 12, eftir það síðan á 9 vikna fresti. Sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð með sjúkdóm sem staðfest var af óháðum aðila að ágerðist var boðið pembrolizumab sem einlyfjameðferð.

Einkenni 616 sjúklinga í KEYNOTE-189 við upphaf rannsóknarinnar voru: miðgildi aldurs var 64 ár (49% 65 ára eða eldri), 59% karlar, 94% hvítir, 3% asískir og ECOG færnissskor var 0 hjá 43% og 1 hjá 56%, 31% PD-L1 neikvæðir (TPS <1%) og 18% með meinvörp í heila sem voru ómeðhöndluð eða meðhöndluð við upphaf.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Í töflu 16 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar og myndir 14 og 15 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar, byggt á endanlegri greiningu þar sem miðgildistími eftirfylgni var 18,8 mánuðir.

Tafla 16: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-189

Endapunktur	Pembrolizumab + Pemetrexed + krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi n=410	Lyfleysa + Pemetrexed + krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi n=206
Heildarlifun*		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	258 (63%)	163 (79%)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-gildi [‡]	< 0,00001	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	22,0 (19,5, 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	337 (82%)	197 (96%)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-gildi [‡]	< 0,00001	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [§] % (95% CI)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Algjör svörun	1,2%	0,5%
Hlutasvörun	47%	19%
p-gildi [¶]	< 0,0001	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (bil)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir [#]	53%	27%

* Samtals 113 sjúklingar (57%) sem hættu á meðferð í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð vixluðu og fengu einlyfjameðferð með pembrolizumabi eða fengu meðferð sem grípur inn í stjórnfærla ónæmiskerfisins (checkpoint inhibitor) í kjölfarið.

[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

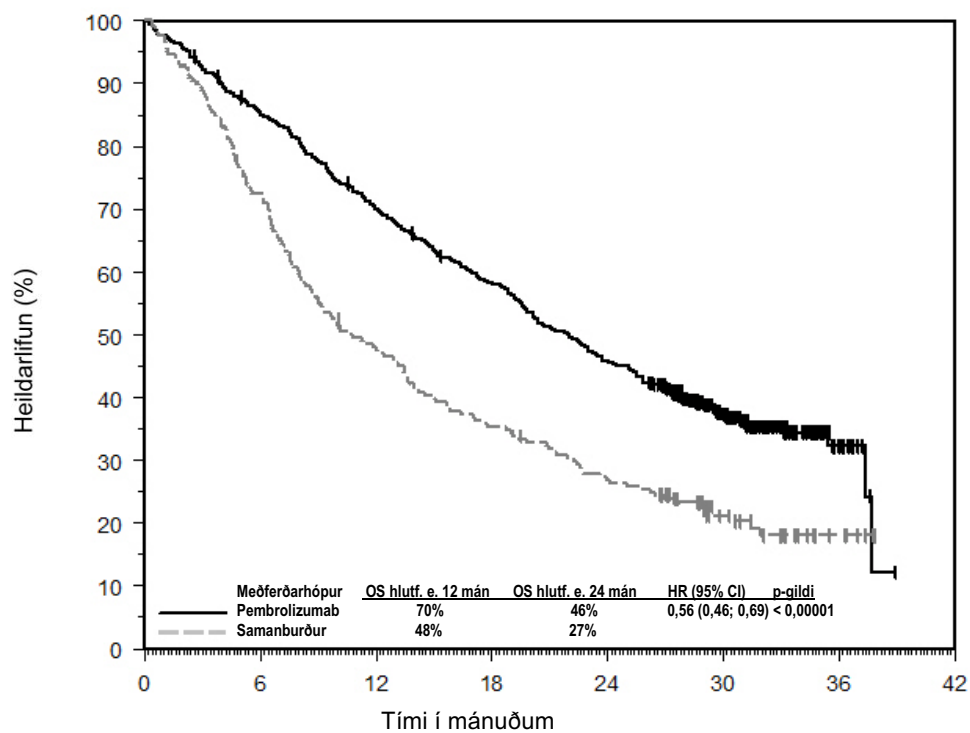
[‡] Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[§] Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen lagskipt eftir PD-L1 stöðu, krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi og reykingastöðu

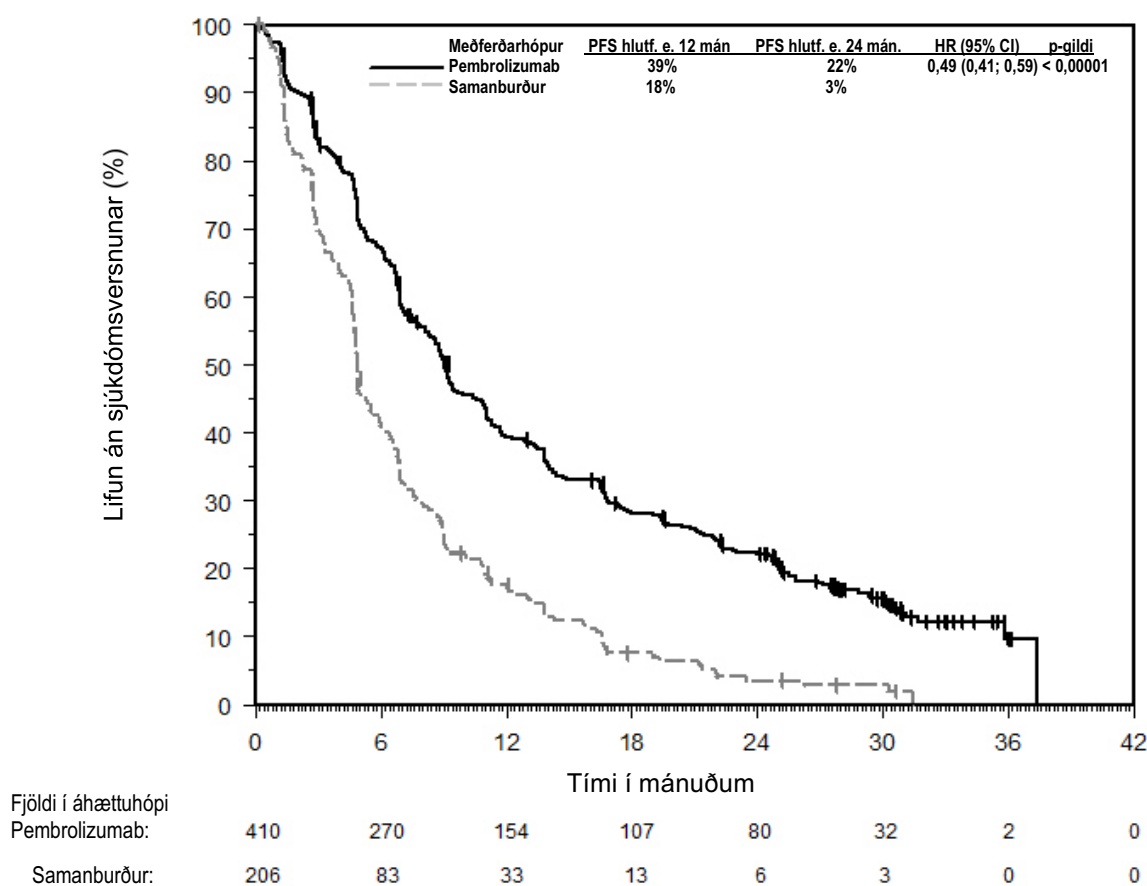
[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 14: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-189 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættuhópi								
Pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
Samanburður:	206	149	98	72	55	25	5	0

Mynd 15: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-189 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Greining var gerð í KEYNOTE-189 hjá sjúklingum sem höfðu PD-L1 TPS <1% [pembrolizumab samsett meðferð: n=127 (31%) samanborið við krabbameinslyfjameðferð: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab samsett meðferð: n=128 (31%) samanborið við krabbameinslyfjameðferð: n=58 (28%)] eða ≥ 50% [pembrolizumab samsett meðferð: n=132 (32%) samanborið við krabbameinslyfjameðferð: n=70 (34%)] (sjá töflu 17).

Tafla 17: Niðurstöður verkunar eftir PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-189*

Endapunktur	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð
	TPS < 1%		TPS 1 til 49%		TPS ≥ 50%	
Heildarlifun Hættuhlutfall† (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall† (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%

*Byggt á endanlegri greiningu

† Hættuhlutfall (pembrolizumab samsett meðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Við endanlega greiningu voru samtals 57 sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, á aldrinum ≥ 75 ára skráðir í rannsókn KEYNOTE-189 (35 sem fengu samsetta meðferð með pembrolizumabi og 22 í samanburðarhópnum). Innan þessa undirhóps í rannsókninni var greint frá hættuhlutfalli=1,54 [95% CI 0,76; 3,14] fyrir heildarlifun og hættuhlutfalli=1,12 [95% CI 0,56; 2,22] fyrir lifun án sjúkdómsversnunar fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi samanborið

við krabbameinslyfjameðferð. Upplýsingar um verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi eru takmarkaðar hjá þessum sjúklingahópi.

KEYNOTE-407: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í lungum sem ekki er af smáfrumugerð sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með carboplatini og paclitaxeli eða nab-paclitaxeli var rannsökuð í KEYNOTE-407, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra, samanburðarrannsókn með lyfleysu. Lykilviðmið fyrir þátttöku í rannsókninni voru flöguþekjukrabbamein í lungum sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum, óháð PD-L1 æxlistjáningu og engin fyrri altæk meðferð við meinvörpum. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem þarfnast altækrar meðferðar innan 2 ára frá meðferð, sjúkdóm sem þarfnast ónæmisbælandi meðferðar, eða sem höfðu fengið brjóstholsgæslun sem nam meira en 30 Gy á undangengnum 26 vikum gátu ekki tekið þátt. Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 æxlistjáningu (TPS < 1% [neikvætt] eða TPS ≥ 1%), vali rannsóknarlæknis á paclitaxeli eða nab-paclitaxeli og landssvæðum (Austur Asía eða önnur landssvæði). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) og fengu aðra eftirfarandi meðferða með innrennsli í bláæð:

- Pembrolizumab 200 mg og carboplatin AUC 6 mg/ml/mín. á degi 1 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum og paclitaxel 200 mg/m² á degi 1 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum eða nab-paclitaxel 100 mg/m² á degi 1, 8 og 15 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum, fylgt eftir með pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti. Pembrolizumab var gefið á undan krabbameinslyfjameðferð á degi 1.
- Lyfleysa og carboplatin AUC 6 mg/ml/mín. á degi 1 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum og paclitaxel 200 mg/m² á degi 1 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum eða nab-paclitaxel 100 mg/m² á degi 1, 8 og 15 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum, fylgt eftir með lyfleysu á 3 vikna fresti.

Meðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist metið með BICR (Blinded Independent Central Review) samkvæmt RECIST 1.1, óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða að hámarki í 24 mánuði. Gjöf pembrolizumabs var leyfð fram yfir sjúkdómsversnun samkvæmt RECIST skilgreiningu ef sjúklingur var klínískt stöðugur og klínískum ávinningi var náð að mati rannsóknarlæknis.

Sjúklingum í lyfleysuhópnum var boðið pembrolizumab eitt og sér þegar sjúkdómurinn ágerðist.

Ástand æxlis var metið á 6 vikna fresti í 18 vikur, á 9 vikna fresti í 45 vikur og síðan á 12 vikna fresti.

Alls var 559 sjúklingum slembiraðað. Einkenni þátttakendanna voru: miðgildi aldurs 65 ár (á bilinu: 29 til 88); 55% voru 65 ára eða eldri; 81% karlar; 77% hvítir; ECOG færnis skor 0 (29%) og 1 (71%); og 8% höfðu fengið meðferð við meinvörpum í heila við upphaf. Þrjátíu og fimm prósent voru með PD-L1 æxlistjáningu TPS < 1% [neikvætt]; 19% voru frá Austur Asíu og 60% fengu paclitaxel.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar, metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Í töflu 18 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar og myndir 16 og 17 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar, byggt á endanlegri greiningu þar sem miðgildistími eftirfylgni var 14,3 mánuðir.

Tafla 18: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-407

Endapunktur	Pembrolizumab Carboplatin Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Lyfleysa Carboplatin Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
Heildarlífur*		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	168 (60%)	197 (70%)
Mánuðir (miðgildi) (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-gildi‡	0,0006	
Lífur án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	217 (78%)	252 (90%)
Mánuðir (miðgildi) (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-gildi‡	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Algjör svörun	2,2%	3,2%
Hlutasvörun	60%	35%
p-gildi§	< 0,0001	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (bil)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir¶	38%	25%

* Samtals 138 sjúklingar (51%) sem hættu á meðferð í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð vixluðu og fengu einlyfjameðferð með pembrolizumabi eða fengu meðferð sem grípur inn í stjórnfæla ónæmiskerfisins (checkpoint inhibitor) í kjölfarið

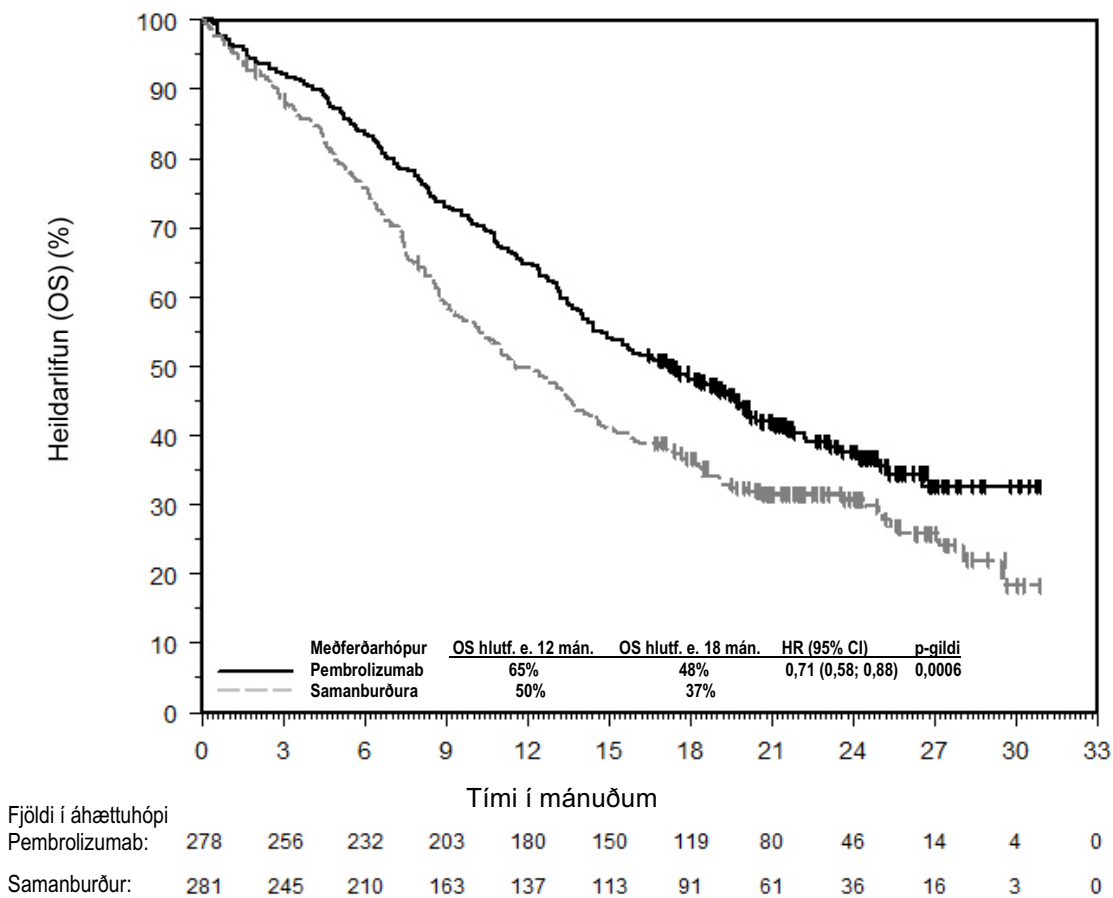
† Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

‡ Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

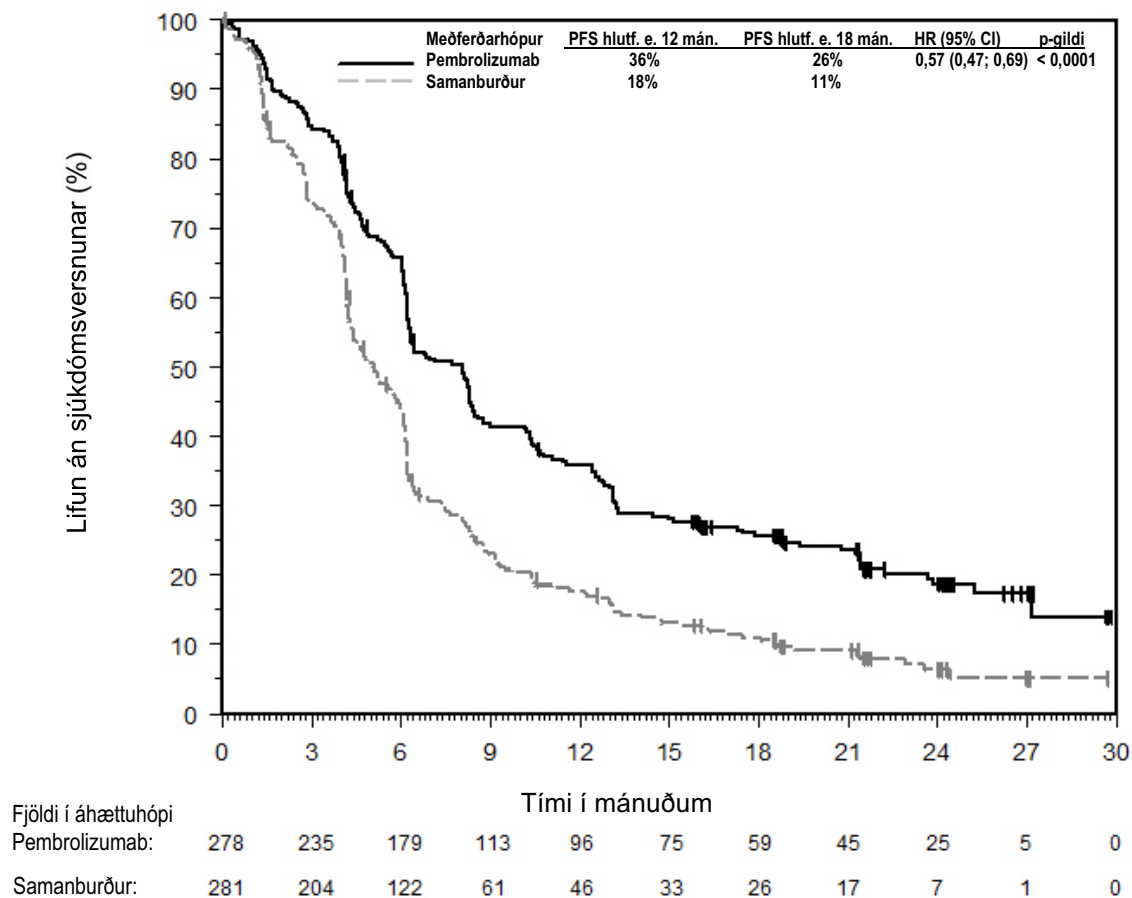
§ Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen

¶ Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 16: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun í KEYNOTE-407



Mynd 17: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar í KEYNOTE-407



Greining var gerð í KEYNOTE-407 hjá sjúklingum með PD-L1 TPS < 1% [hópur sem fékk pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=95 (34%) og hópur sem fékk lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=99 (35%)], TPS 1% til 49% [pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=103 (37%) og lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=104 (37%)] eða TPS ≥ 50% [pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=73 (26%) og lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=73 (26%)] (sjá töflu 19).

Tafla 19: Niðurstöður verkunar eftir PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-407*

Endapunktur	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð
	TPS < 1%		TPS 1 til 49%		TPS ≥ 50%	
Heildarlifun Hættuhlutfall† (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall† (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%

* Byggt á endanlegri greiningu

† Hættuhlutfall (pembrolizumab samsett meðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Við endanlega greiningu tóku alls 65 sjúklingar ≥ 75 ára með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð þátt í KEYNOTE-407 (34 fengu pembrolizumab samsetta meðferð og 31 fékk viðmiðunarlyf). Hjá þessum undirhópi var greint frá hættuhlutfalli =0,81 [95% CI 0,43; 1,55] fyrir heildarlifun, hættuhlutfalli=0,61 [95% CI 0,34; 1,09] fyrir lifun án sjúkdómsversnunar og ORR 62%

fyrir pembrolizumab samsetta meðferð og 45% fyrir krabbameinslyfjameðferð. Upplýsingar um verkun pembrolizumabs í samsettri krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi eru takmarkaðar hjá þessum sjúklingahópi.

KEYNOTE-010: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með NSCLC sem hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-010 sem er fjölsetra, opin samanburðarrannsókn á langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá sjúklingum sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf. Sjúklingar voru með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$ TPS byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Hjá sjúklingum með EGFR virkjunarstökkbreytingu eða ALK yfirfærslu hafði sjúkdómurinn einnig versnað við meðferð sem var viðurkennd fyrir þessar stökkbreytingar, áður en þeir fengu meðferð með pembrolizumabi. Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) og fengu pembrolizumab 2 (n=344) eða 10 mg/kg líkamsþyngdar (n=346) á 3 vikna fresti eða docetaxel 75 mg/m² á 3 vikna fresti (n=343) þar til sjúkdómurinn tók að versna eða eiturvefkanir voru óásættanlegar. Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir ef þeir voru með sjálfmæmissjúkdóm, sjúkdóm sem krafðist ónæmishælingar eða sem höfðu fengið meira en 30 Gy geislun á brjósthol á seinustu 26 vikum. Æxli var metið á 9 vikna fresti.

Einkenni þátttakenda við upphaf voru m.a.: miðgildisaldur 63 ár (42% voru 65 ára eða eldri), 61% karlar, 72% hvítir, 21% asískir og 34% með ECOG færnis skor 0 og 66% með færnis skor 1. Sjúkdómurinn var af flöguþekjugerð (21%), ekki flöguþekjugerð (70%), stig IIIA (2%), stig IIIB (7%), stig IV (91%), stöðug meinvörp í heila (15%) tíðni EGFR stökkbreytinga (8%) og ALK stökkbreytinga (1%). Fyrri meðferð var tvílyfja sem byggði á platínulyfi (100%); sjúklingar höfðu áður fengið eina (69%) eða tvær eða fleiri (29%) meðferðir.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlífur og lífur án sjúkdómsversnunar byggt á blinduðu óháðu miðlægu mati (BICR) samkvæmt RECIST 1.1. Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar. Í töflu 20 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar fyrir alla þátttakendur (TPS $\geq 1\%$) og sjúklinga með TPS $\geq 50\%$ og mynd 18 sýnir Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífur (TPS $\geq 1\%$), byggt á endanlegri greiningu þar sem miðgildi eftirfylgnitíma var allt að 42,6 mánuðir.

Tafla 20: Svörun við pembrolizumabi 2 eða 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa fengið meðferð áður, í KEYNOTE-010

Endapunktur	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti	Docetaxel 75 mg/m ² á 3 vikna fresti
TPS (tumour proportion score) ≥ 1%			
Fjöldi sjúklinga	344	346	343
Heildarlífur			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-gildi [†]	0,00128	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
Lífur án sjúkdómsversnunar[‡]			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-gildi [†]	0,065	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Hlutlæg svörunartíðni[‡]			
ORR % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Algjör svörun	2%	3%	0%
Hlutasvörun	18%	18%	9%
Lengd svörunar^{‡,§}			
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	Ekki náð (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% yfirstandandi [¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Fjöldi sjúklinga	139	151	152
Heildarlífur			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-gildi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
Lífur án sjúkdómsversnunar[‡]			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-gildi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Hlutlæg svörunartíðni[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Algjör svörun	4%	4%	0%
Hlutasvörun	27%	28%	9%
Lengd svörunar^{‡,§}			
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	Ekki náð (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% yfirstandandi [¶]	55%	47%	8%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við docetaxel) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

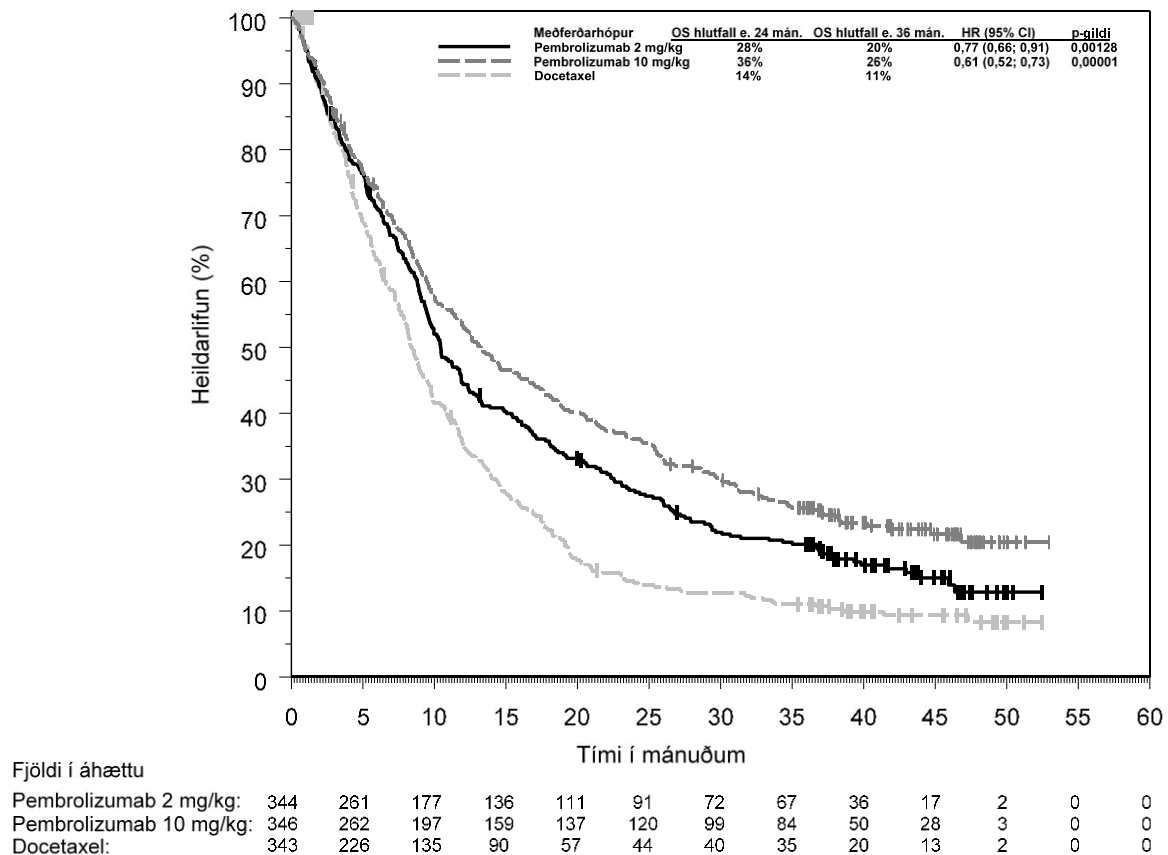
[†] Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[‡] Byggt á blinduðu óháðu miðlægu mati samkvæmt RECIST 1.1

[§] Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Yfirstandandi svörun nær til allra sem svara meðferð og voru lífandi þegar greining var gerð, án sjúkdómsversnunar, hófu ekki nýja meðferð við krabbameini og sem ekki hafði verið ákvarðað að hefðu fallið úr eftirfylgni

Mynd 18: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-010 (sjúklingar með TPS (tumour proportion score) $\geq 1\%$ fyrir PD-L1 tjáningu, þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Verkunarniðurstöður voru svipaðar hjá 2 mg/kg líkamsþyngdar og 10 mg/kg líkamsþyngdar pembrolizumab hópunum. Samræmi var á verkunarniðurstöðum fyrir heildarlífun án tillits til aldurs æxlissýnis (nýtt eða varðveitt) byggt á samanburði á hópum.

Í undirhópagreiningu var minnkaður lifunarávinnungur fyrir pembrolizumab samanborið við docetaxel hjá sjúklingum sem höfðu aldrei reykt og sjúklingum með æxli með EGFR stökkbreytingum, sem höfðu fengið að minnsta kosti krabbameinslyfjameðferð sem byggði á platínulyfi og týrósínínasahemil. Hinsvegar er ekki hægt að draga neina endanlega ályktun af þessum gögnum vegna þess hversu fáir sjúklingarnir voru.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pembrolizumabs hjá sjúklingum með æxli sem tjá ekki PD-LI.

Illkynja miðþekjuæxli í fleiðru

KEYNOTE-483: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með ómeðhöndlað og óskurðtækt illkynja miðþekjuæxli í fleiðru (MPM) sem er langt gengið eða með meinvörpum

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með pemetrexedi og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi var rannsökuð í KEYNOTE-483 sem var slembuð, fjölsetra og opin rannsókn með virkum samanburði. Lykilviðmiði fyrir þátttöku í rannsókninni voru óskurðtækt miðþekjuæxli í fleiðru sem var langt gengið eða með meinvörpum og engin fyrri altæk meðferð við langt gengnum sjúkdómi/meinvörpum. Sjúklingar voru skráðir í rannsóknina óháð PD-L1 æxlistjáningu. Sjúklingar með sjálfsmáttáttátt sem krafðist altæktrar meðferðar innan 3 ára fyrir meðferð eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar gátu ekki tekið þátt. Slembiröðun var lagskipt eftir vefjafræðilegri undirgerð (þekjulík eða sem ekki er þekjulík). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan af eftirfarandi meðferðarhópum; öll rannsóknalyf voru gefin með innrennsli í bláæð:

- 200 mg af pembrolizumabi ásamt 500 mg/m² af pemetrexedi og 75 mg/m² af cisplatini eða carboplatin sem nemur AUC 5-6 mg/ml/mín. á degi 1 í hverri 21 dags lotu, í allt að 6 lotur, fylgt eftir með 200 mg af pembrolizumabi á 3 vikna fresti (n = 222). Pembrolizumab var gefið á undan krabbameinslyfjameðferð á degi 1.
- 500 mg/m² af pemetrexedi og 75 mg/m² af cisplatini eða carboplatin sem nemur AUC 5-6 mg/ml/mín. á degi 1 í hverri 21 dags lotu, í allt að 6 lotur (n = 218).

Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt mati rannsakanda í samræmi við breytt RECIST 1.1 fyrir miðþekjuæxli (mRECIST), óásættanlegar eiturveirkanir komu fram eða að hámarki í 24 mánuði. Æxli var metið á 6 vikna fresti í 18 vikur og síðan á 12 vikna fresti eftir það.

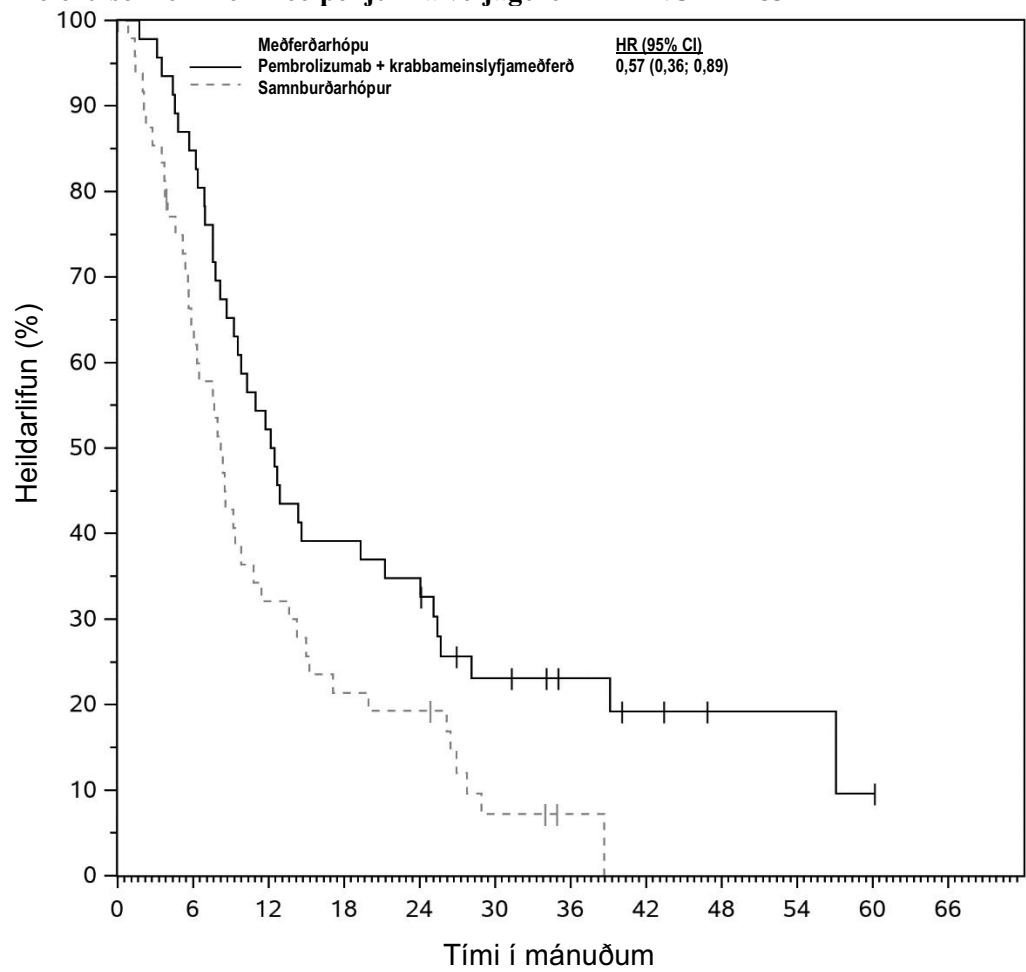
Hjá sjúklingunum 95 sem ekki voru með þekjulíka vefjagerð í KEYNOTE-483 voru upphafseinkenni sem hér segir: Miðgildi aldurs var 71 ár (á bilinu: 48-85 ára) og 76% voru 65 ára eða eldri; 83% voru karlkyns, 85% hvítir, ekki var greint frá eða vitað um 15%, 1% voru af rómönskum uppruna, 44% voru með ECOG-færniskor 0 og 56% með ECOG-færniskor 1.

Aðalútkomumæling verkunar var heildarlifun. Aukalegar útkomumælingar voru lifun án sjúkdómsversnunar, hlutlæg svörunartíðni og lengd svörunar, metin með BICR samkvæmt mRECIST. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktæka framför hjá heildarþýðinu með tilliti til heildarlifunar [HR 0,79; 95% CI 0,64; 0,98; p-gildi 0,0162] og lifunar án sjúkdómsversnunar [HR 0,80; 95% CI 0,65; 0,99; p-gildi 0,0194] við lokagreiningu og hlutlægrar svörunartíðni [52% (95% CI, 45; 59) á móti 29% (95% CI, 23; 35); p-gildi < 0,00001] í milligreiningunni hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til að fá krabbameinslyfjameðferð eingöngu. Í töflu 21 er yfirlit yfir lykilútkomumælingar og myndir 19 og 20 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar byggt á lokagreiningunni þar sem miðgildi eftirfylgni er 9,8 mánuðir (á bilinu: 0,9 til 60,3 mánuðir) hjá sjúklingunum sem voru með illkynja miðþekjuæxli í fleiðru sem ekki er með þekjulíka vefjagerð.

Tafla 21: Verkunarniðurstöður í KEYNOTE-483 hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í fleiðru sem ekki er með þekjulíka vefjagerð

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti + Pemetrexed + krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi (n = 46)	Pemetrexed + krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi (n = 49)
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	37 (80%)	44 (90%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Mánuðir, miðgildi† (95% CI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	36 (78%)	38 (78%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR% (95% CI)‡	41% (27; 57)	6% (1; 17)
Lengd svörunar†		
Mánuðir, miðgildi (bil)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
* Byggt á Cox aðhvarfslíkani var Efron-aðferðin notuð við jöfn atvik (tie handling) þar sem meðferð var skýribreyta		
† Samkvæmt matsaðferð (Kaplan-Meier) fyrir aðlöguð gögn (censored data)		
‡ Byggt á nákvæmri aðferð fyrir tvíliða gögn		

Mynd 19: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í fleiðru sem ekki er með þekjulíka vefjagerð í KEYNOTE-483

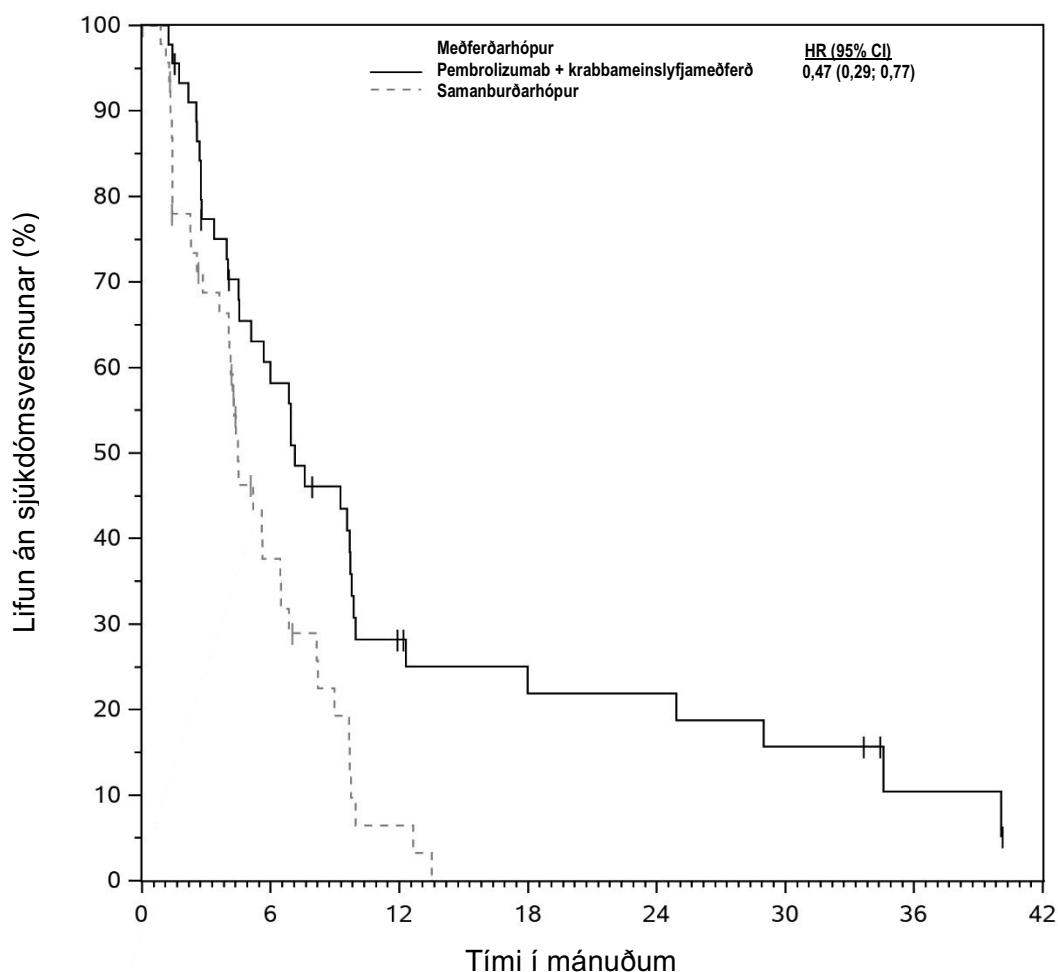


Fjöldi í áhættu

Pembrolizumab +
krabbameinslyfjameðferð
Samnburðarhópur

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

Mynd 20: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í fleiðru sem ekki er með þekjulíka vefjagerð í KEYNOTE-483



Fjöldi í áhættu

Pembrolizumab + krabbameinslyfjameðferð	46	24	10	7	7	5	2	0
Samanburðarhópur	49	13	2	0	0	0	0	0

Hefðbundið Hodgkins eitlaæxli

KEYNOTE-204: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-204 sem er slembuð, opin rannsókn með virkum samanburði hjá 304 sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð. Sjúklingar með virka lungnabólgu án sýkingar, sjúklingar sem höfðu fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu innan síðustu 5 ára (eða > 5 ár en með einkenni hýsilsóttar), sjúklingar með virkan sjálfsmáttarsjúkdóm eða sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar eða virka sýkingu sem krefst altækrar meðferðar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slemiröðunin var lagskipt samkvæmt fyrri samgena stofnfrumuígræðslu (já eða nei) og sjúkdómsstöðu eftir fyrstu meðferð (svarar ekki fyrstu meðferð eða tekur sig upp aftur innan 12 mánaða frá lok meðferðar eða tekur sig upp aftur 12 mánuðum eða meira eftir lok meðferðar). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópin:

- Pembrolizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti
- Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg líkamsþyngdar í bláæð á 3 vikna fresti.

Sjúklingar fengu pembrolizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða staðfest sjúkdómsversnun eða að hámarki 35 lotur. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir sem stendur, um lengd svörunar þegar notkun pembrolizumabs hefur verið hætt í lotu 35. Svörun var metin á 12 vikna fresti þar sem fyrsta áætlaða mat eftir upphafsgildi var í viku 12.

Meðal sjúklinganna 304 í KEYNOTE-204 er undirhópur sem samanstendur af 112 sjúklingum sem ígræðsla hafði brugðist hjá fyrir skráningu í rannsóknina og 137 sjúklingum sem 2 eða fleiri fyrri meðferðir höfðu brugðist hjá og samgena stofnfrumuígræðsla hentaði ekki fyrir á þeim tíma sem skráning fór fram. Einkenni við upphaf hjá þessum 249 sjúklingum voru: miðgildi aldurs 34 ár (11% 65 ára eða eldri); 56% karlar; 80% hvítir og 7% asískir og 58% voru með ECOG færnikor 0 og 41% með færnikor 1. Hjá u.þ.b. 30% brást fyrsta krabbameinslyfjameðferð og ~ 45% höfðu áður fengið samgena stofnfrumuígræðslu. Hnútahersli var algengasta undirvefjagerð hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli (~ 81%) og sjúkdómur með fyrirferð hjá u.þ.b. 21%, B einkenni hjá u.þ.b. 28% og einkenni frá beinmerg hjá u.þ.b. 4%.

Aðalútkomumæling verkunar var lifun án sjúkdómsversnunar og aukaútkomumæling verkunar var ORR, hvort tveggja metið með BICR í samræmi við viðmið IWG (International Working Group) endurskoðað 2007. Viðbótar aðalútkomumæling verkunar, heildarlifun, var ekki metin formlega þegar greiningin var gerð. Hjá þýði samkvæmt meðferðaráætlun var miðgildi eftirfylgni hjá 151 sjúklingi sem fékk meðferð með pembrolizumabi 24,9 mánuðir (á bilinu: 1,8 til 42,0 mánuðir). Samkvæmt niðurstöðum upphafsgreiningarinnar var hættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdómsversnunar 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88) með einhliða p-gildi 0,0027. ORR var 66% fyrir pembrolizumab miðað við 54% fyrir hefðbundna meðferð með p-gildi 0,0225. Í töflu 22 er samantekt á niðurstöðum verkunar hjá undirhópnum. Niðurstöður verkunar hjá þessum undirhóp voru í samræmi við þýði samkvæmt meðferðaráætlun. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá þessum undirhóp er sýnt á mynd 21.

Tafla 22: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli þegar ígræðsla hafði brugðist fyrir skráningu eða 2 eða fleiri fyrri meðferðir höfðu brugðist og samgena stofnfrumuígræðsla hentaði ekki, í KEYNOTE-204

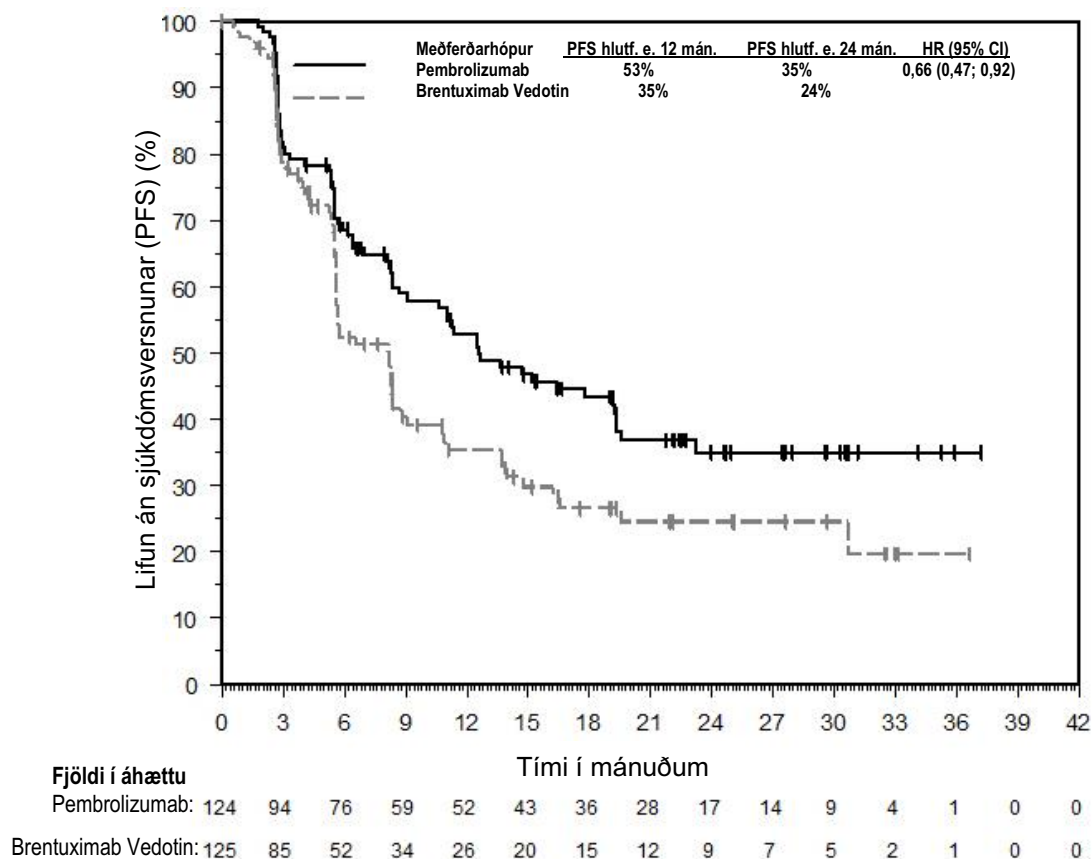
Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti n=125
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	68 (55%)	75 (60%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [‡] % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Algjör svörun	27%	22%
Hlutasvörun	39%	33%
Sjúkdómur stöðugur	12%	23%
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (bil)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Fjöldi (%) sjúklinga með lengd svörunar ≥6 mánuðir	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Fjöldi (%) sjúklinga með lengd svörunar ≥12 mánuðir	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Byggt á sjúklingum með bestu heildarsvörun sem algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 21: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli þar sem ígræðsla hafði brugðist fyrir skráningu og 2 eða fleiri fyrri meðferðir höfðu brugðist og samgena stofnfrumuígræðsla hentaði ekki, í KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013: Opnar rannsóknir hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013, tveimur fjölsetra, opnum rannsóknum á meðferð hjá 241 sjúklingi með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli. Í rannsóknunum voru sjúklingar þar sem samgena stofnfrumuígræðsla og meðferð með brentuximabvedotini brást, sem komu ekki til greina fyrir samgena stofnfrumuígræðslu þar sem algert sjúkdómshlé eða sjúkdómshlé að hluta náðist ekki fyrir björgunarmedferð með krabbameinslyfjum og meðferð með brentuximabvedotini brást, eða samgena stofnfrumuígræðsla brást og fengu ekki brentuximabvedotin. Hjá fimm einstaklingum í rannsókninni kom samgena stofnfrumuígræðsla ekki til greina af öðrum ástæðum en að björgunarmedferð með krabbameinslyfjum hafi brugðist. Báðar rannsóknir náðu til sjúklinga án tillits til PD-L1 tjáningar. Sjúklingar með virka lungnabólgu án sýkingar, ósamgena ígræðslu innan síðustu 5 ára (eða > 5 ár en með hýsilsótt), virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar voru ekki gjaldgengir í rannsóknum. Sjúklingar fengu pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti (n=210; KEYNOTE-087) eða 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti (n=31; KEYNOTE-013) þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða staðfest sjúkdómsversnun.

Hjá sjúklingum í KEYNOTE-087 voru einkenni við upphaf, miðgildi aldurs 35 ár (9% 65 ára eða eldri); 54% karlar; 88% hvítir og 49% voru með ECOG færnis skor 0 og 51% með færnis skor 1. Miðgildi fjölda fyrri meðferða við hefðbundnu Hodgkins eitlaæxli var 4 (á bilinu 1 til 12). Hjá áttatíu og einu prósentu hafði a.m.k. ein fyrri meðferð brugðist, þ. á m. hafði fyrsti valkostur brugðist hjá 34%. Sextíu og eitt prósent sjúklinga hafði fengið samgena stofnfrumuígræðslu, 38% komu ekki til greina fyrir ígræðslu; 17% höfðu ekki fengið brentuximabvedotin áður og 37% sjúklinga hafði áður fengið geislamedferð. Undirflokkar sjúkdóma voru 81% hnútahersli, 11% blönduð frumugerð, 4% eítílfrumuríki og 2% eítílfrumufæð.

Hjá sjúklingum í KEYNOTE-013 voru einkenni við upphaf, miðgildi aldurs 32 ár (7% 65 ára eða eldri), 58% karlar, 94% hvítir og 45% voru með ECOG færnis skor 0 og 55% með færnis skor 1. Miðgildi fjölda fyrri meðferða við hefðbundnu Hodgkins eitlaæxli var 5 (á bilinu 2 til 15). Hjá áttatíu og fjögur prósent hafði a.m.k. ein fyrri meðferð brugðist, þ.á m. hafði fyrsti valkostur brugðist hjá 35%. Sjötíu og fjögur prósent sjúklinga hafði fengið samgena stofnfrumuígræðslu, 26% komu ekki til greina fyrir ígræðslu og 45% sjúklinga hafði áður fengið geislameðferð. Undirflokkar sjúkdóma voru 97% hnútahersli og 3% blönduð frumugerð.

Aðalútkomumælingar verkunar (ORR og klínísk svörunartíðni (CRR)) voru byggðar á BICR samkvæmt viðmiðum IWG 2007. Aukaútkomumælingar verkunar voru lengd svörunar, lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun. Svörun var metin í KEYNOTE-087 á 12 vikna fresti og KEYNOTE-013 á 8 vikna fresti, þar sem fyrsta áætlaða mat eftir upphafsgildi var í viku 12. Helstu verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 23.

Tafla 23: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti n=31
Hlutlæg svörunartíðni‡		
ORR % (95% CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Algert sjúkdómshlé	28%	19%
Sjúkdómshlé að hluta	44%	39%
Lengd svörunar‡		
Miðgildi í mánuðum (á bilinu)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Ekki náð (0,0+; 45,6+)¶
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir	59%#	70% ^b
% með lengd svörunar ≥ 24 mánuðir	45% ^β	---
% með lengd svörunar ≥ 60 mánuðir	25% ^à	---
Tími fram að svörun		
Miðgildi í mánuðum (á bilinu)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	59 (28%)	6 (19%)
12-mánaða hlutfall heildarlifunar	96%	87%
24-mánaða hlutfall heildarlifunar	91%	87%
60-mánaða hlutfall heildarlifunar	71%	---

* Miðgildi eftirfylgni 62,9 mánuðir

† Miðgildi eftirfylgni 52,8 mánuðir

‡ Byggt á BICR samkvæmt viðmiðum IWG-2007) samkvæmt PET tölvusneiðmynd

§ Byggt á sjúklingum (n=150) með svörun samkvæmt óháðri skoðun

¶ Byggt á sjúklingum (n=18) með svörun samkvæmt óháðri skoðun

Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 62 sjúklingar með svörun í 12 mánuði eða lengur

^b Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 7 sjúklingar með svörun í 12 mánuði eða lengur

^β Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 37 sjúklingar með svörun í 24 mánuði eða lengur

^à Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 4 sjúklingar með svörun í 60 mánuði eða lengur

Verkun hjá öldruðum sjúklingum

Alls fengu 46 sjúklingar ≥ 65 ára með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli meðferð með pembrolizumabi í rannsóknunum KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 og KEYNOTE-204. Niðurstöður hjá þessum sjúklingum eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga ályktun um verkun hjá þessum hóp.

Þvagfæraþekjukrabbamein

KEYNOTE-A39: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð með enfortumab vedotini sem fyrstaval meðferð við þvagfæraþekjukrabbameini sem er óskurðtækt eða með meinvörpum

Verkun pembrolizumabs ásamt enfortumab vedotini var metin í KEYNOTE-A39 sem er opin, fjölsetra, slembiröðuð rannsókn með virkum samanburði sem tók til 886 sjúklinga með

þvagfæraþekjukrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum. Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir ef þeir voru með sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar, virk meinvörp í miðtaugakerfi, yfirstandandi ≥ 2 . Stigs skyn- eða hreyfitaugakvilla, eða sykursýki sem ekki hefur náðst stjórn á skilgreind sem hemoglóbín A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ eða HbA1c $\geq 7\%$ ásamt tengdum sykursýkieinkennum, lungnabólgu eða aðrar gerðir millivefslungnasjúkdóms. Sjúklingar sem fengu formeðferð með krabbameinslyfjum eða sjúklingar sem fengu viðbótarkrabbameinslyfjameðferð eftir blöðrunám tóku þátt í rannsókninni ef endurkoma sjúkdóms var > 12 mánuðum eftir lok meðferðar. Meðferð með cisplatíni var ekki talin henta sjúklingum sem voru með a.m.k. eitt af eftirfarandi viðmiðum: gauksúunarhraði 30-59 ml/mín., ECOG færnikor ≥ 2 , heyrnartap ≥ 2 . Stigs eða hjartabilun í flokki III samkvæmt NYHA. Sjúklingum í hópnum sem fékk gemcitabín og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi samkvæmt slembivali var leyft að fá viðhaldsónæmismeðferð. Slembiröðun var lagskipt eftir cisplatín hæfi (hentar eða hentar ekki), PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10 eða CPS < 10 samkvæmt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi), og meinvörpum í lifur (til staðar eða ekki). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópin; rannsóknarlyfin voru öll gefin með innrennsli í bláæð;

- Pembrolizumab 200 mg á 30 mínútum á degi 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg á degi 1 og 8 í hverri 21 dags lotu.
- Gemcitabín 1.000 mg/m² á degi 1 og 8 og samkvæmt vali rannsakanda cisplatín 70 mg/m² eða carboplatín (AUC 4,5 eða 5 mg/ml/mín. í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar) á degi 1 í hverri 21 dags lotu.

Meðferð með pembrolizumabi og enfortumab vedotini var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt skilgreiningu RECIST v1.1, óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða með pembrolizumabi að hámarki 35 lotur (allt að u.þ.b. 2 ár). Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti í 18 mánuði og eftir það á 12 vikna fresti.

Einkenni 886 sjúklinga með þvagfæraþekjukrabbamein við upphaf rannsóknar voru: miðgildi aldurs 69 ár; 77% karlar og 67% hvítir. Níutíu og fimm prósent voru með M1 sjúkdóm og 5% með M0 sjúkdóm. Sjötíu og þrjú prósent voru með frumkomið æxli í neðri þvagfærum og 27% í efri þvagfærum. Fimmtíu og fjögur prósent voru hæfir fyrir cisplatín, 58% voru með PD-L1 CPS ≥ 10 og 72% voru með meinvörp í innnyflum þ. á m. 22% með meinvörp í lifur. Hjá 20% var nýrnastarfsemi eðlileg og 37% voru með vægt skerta nýrnastarfsemi, 41% með meðalskerta nýrnastarfsemi og 2% með verulega skerta nýrnastarfsemi. Níutíu og sjö prósent voru með ECOG færnikor 0-1 og 3% með ECOG færnikor 2. Áttatíu og fimm prósent voru með vefjagerð þvagfæraþekjukrabbameins (TCC), 2% voru með TCC með aðra vefjagerð og 6% voru með TCC af flöguþekjugerð. Þrjátíu og tvö prósent sjúklinga í hópnum sem fékk gemcitabín og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi fengu viðhaldsónæmismeðferð.

Aðalniðurstöður verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar, metið með BICR samkvæmt RECIST v1.1 og heildarlifun. Aukaniðurstöður verkunar voru hlutlæg svörunartíðni og lengd svörunar metið með BICR samkvæmt RECIST v1.1 og tími þar til verkir ágerðust.

Með rannsókninni var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar, lifunar án sjúkdómsversnunar og hlutlægrar svörunartíðni hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab ásamt enfortumab vedotini samkvæmt slembivali samanborið við sjúklinga sem fengu gemcitabín og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi samkvæmt slembivali.

Miðgildi eftirfylgni hjá 442 sjúklingum sem fengu pembrolizumab og enfortumab vedotin var 17,3 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 37,2 mánuðir). Lykilniðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 24 og myndum 22 og 23.

Tafla 24: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-A39

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti ásamt enfortumab vedotini n=442	Gemcitabin + krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi með eða án viðhaldsónæmismeðferðar n=444
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	133 (30%)	226 (51%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	31,5 (25,4; ekki náð)	16,1 (13,9; 18,3)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-gildi†	< 0,00001	
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	223 (50%)	307 (69%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-gildi†	< 0,00001	
Hlutlæg svörunartíðni‡		
ORR§ % (95% CI)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
p-gildi¶	< 0,00001	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	Ekki náð (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Byggt á lagskiptu Cox hlutfallslegu áhættuaðhvarfslíkani

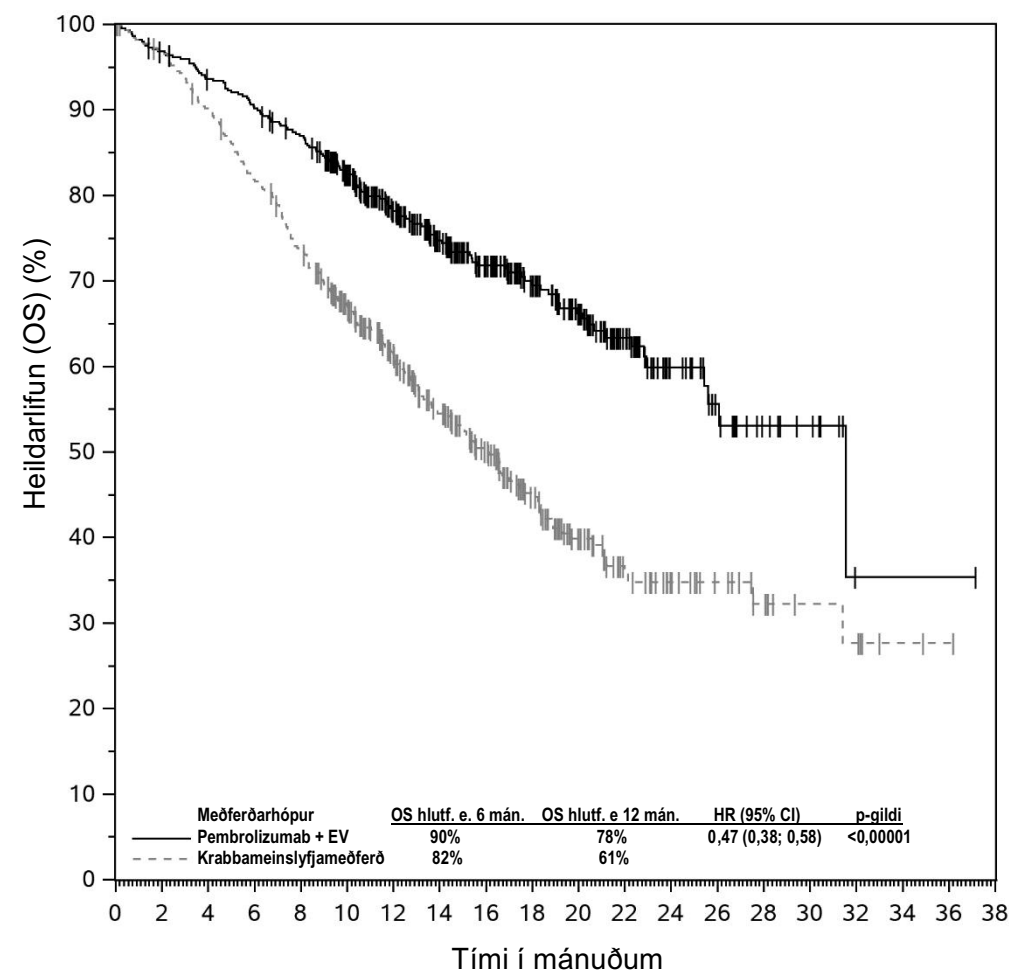
† Tvíhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

‡ Aðeins sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm við upphaf meðferðar eru taldir með

§ Byggt á sjúklingum með bestu heildarsvörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

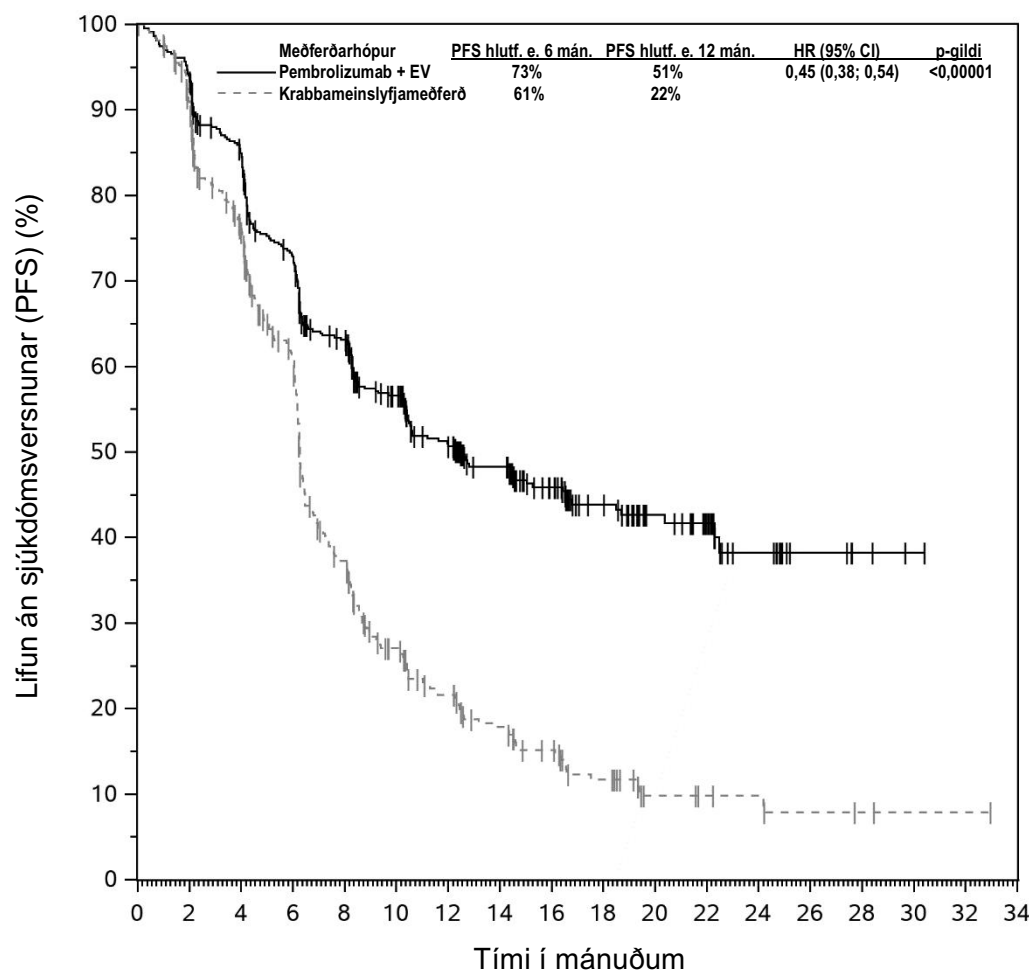
¶ Tvíhliða p-gildi byggt á Cochran-Mantel-Haenszel prófi lagskipt eftir PD-L1 tjáningu, cisplatin hæfi og meinvörpum í lifur

Mynd 22: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun í KEYNOTE-A39



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

Mynd 23: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar í KEYNOTE-A39



Fjöldi í áhættu

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

KEYNOTE-045: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein, sem hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf

Öryggi og verkun pembrolizumabs var metið í KEYNOTE-045 sem er fjölsetra, opin, slembiröðuð (1:1) samanburðarrannsókn á meðferð við þvagfæraþekjukrabbameini staðbundnu, langt gengnu eða með meinvörpum hjá sjúklingum þar sem sjúkdómur ágerist meðan á krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf stendur eða eftir að henni lýkur. Sjúklingar þurfa að hafa fengið meðferð sem inniheldur platínulyf, sem fyrsta valkost við staðbundnum langt gengnum sjúkdómi/sjúkdómi með meinvörpum eða sem formeðferð/viðbótarmeðferð, með sjúkdóm sem hefur tekið sig upp aftur/ágerst ≤ 12 mánuðum eftir lok meðferðar. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) og fengu pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti (n=270) eða einhverja eftirfarandi krabbameinslyfjameðferð samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis, með gjöf í bláæð á 3 vikna fresti (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84) eða vinflunin 320 mg/m² (n=87). Sjúklingar fengu meðferð með pembrolizumabi þar til óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða sjúkdómurinn ágerðist. Meðferð gat haldið áfram þó sjúkdómurinn ágerðist ef ástand sjúklings var stöðugt og rannsóknarlæknir taldi að um klínískan ávinning væri að ræða. Þegar sjúkdómur ágerðist ekki gat meðferð varað í allt að 24 mánuði. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sjálfsnæmissjúkdóm, sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar og sjúklinga með fleiri en 2 fyrri altækar krabbameinslyfjameðferðir vegna þvagfæraþekjukrabbameins með meinvörpum. Sjúklingar með ECOG færnis skor 2 urðu að vera með hemóglóbín ≥ 10 g/dl, máttu ekki vera með meinvörp í lifur og urðu að hafa fengið síðasta skammt síðustu krabbameinslyfjameðferðar ≥ 3 mánuðum fyrir skráningu í rannsóknina. Ástand æxlis var metið 9 vikum eftir fyrsta skammtinn, síðan á 6 vikna fresti út fyrsta árið og eftir það á 12 vikna fresti.

Einkenni 542 slembiraðaðra sjúklinga í KEYNOTE-045 við upphaf rannsóknar voru: miðgildi aldurs 66 ár (á bilinu: 26 til 88), 58% 65 ára eða eldri; 74% karlar; 72% hvítir og 23% asískir; 56% með ECOG færnis skor 1 og 1% ECOG færnis skor 2 og 96% með M1 sjúkdóm og 4% með M0 sjúkdóm. Áttatíu og sjö prósent sjúklinganna voru með meinvörp í innnyflum þar af voru 34% með meinvörp í lifur. Áttatíu og sex prósent voru með frumkomið æxli í neðri þvagfærum og 14% voru með frumkomið æxli í efri þvagfærum. Hjá 15 prósent sjúklinga ágerðist sjúkdómurinn í kjölfar fyrri formeðferðar/viðbótarmeðferðar sem innihélt platínulyf. Tuttugu og eitt prósent hafði áður fengið 2 altækar krabbameinslyfjameðferðir vegna meinvarpa. Sjötíu og sex prósent sjúklinganna hafði áður fengið cisplatin, 23% carboplatin og 1% hafði fengið aðra meðferð sem innihélt platínulyf.

Aðalniðurstöður verkunar voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar, metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Aukaniðurstöður verkunar voru ORR (metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1) og lengd svörunar. Í töflu 25 eru teknar saman lykilniðurstöður verkunar fyrir þýði samkvæmt meðferðaráætlun í endanlegu greiningunni. Kaplan-Meier graf sem byggist á endanlegu greiningunni fyrir heildarlifun er sýnt á mynd 24. Rannsóknin sýnir tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar fyrir heildarlifun og ORR hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab samkvæmt slembiröðun miðað við krabbameinslyfjameðferð. Enginn tölfræðilega marktækur munur var á pembrolizumabi og krabbameinslyfjameðferð með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar.

Tafla 25: Svörun við pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð í KEYNOTE-045

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=270	Krabbameinslyfjameðferð n=272
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	200 (74%)	219 (81%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-gildi†	<0,001	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
Lifun án sjúkdómsversnunar‡		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	233 (86%)	237 (87%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-gildi†	0,313	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Hlutlæg svörunartíðni‡		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-gildi§	<0,001	
Algjör svörun	9%	3%
Hlutasvörun	12%	8%
Sjúkdómur stöðugur	17%	34%
Lengd svörunar‡,¶		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	Ekki náð (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Fjöldi (%) sjúklinga með lengd svörunar ≥6 mánuðir	46 (84%)	8 (47%)
Fjöldi (%) sjúklinga með lengd svörunar ≥12 mánuðir	35 (68%)	5 (35%)

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

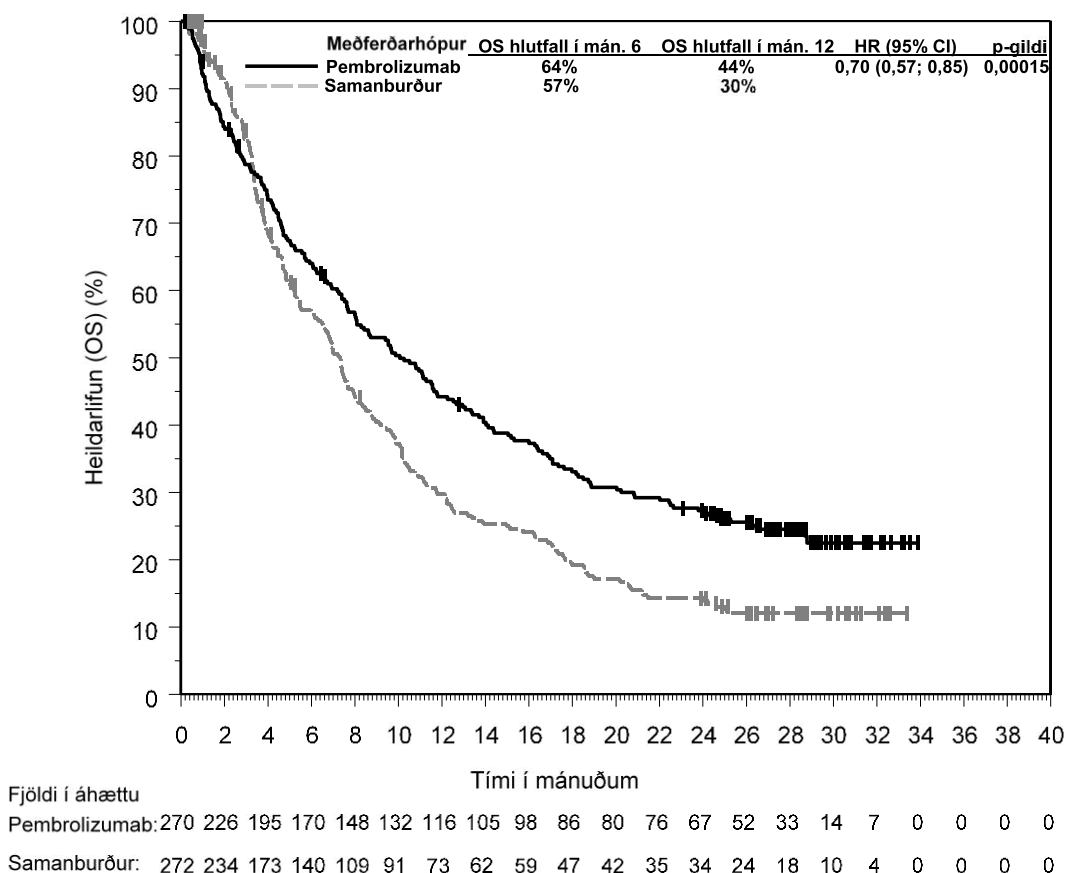
‡ Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

§ Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen

¶ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 24: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-045 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Greining var gerð í KEYNOTE-045 hjá sjúklingum með PD-L1 CPS <10 [pembrolizumab: n=186 (69%) samanborið við krabbameinslyfjameðferð: n=176 (65%)] eða ≥10 [pembrolizumab: n=74 (27%) samanborið við krabbameinslyfjameðferð: n=90 (33%)] bæði hjá hópnum sem fékk pembrolizumab og hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð (sjá töflu 26).

Tafla 26: Heildarlifun eftir PD-L1 tjáningu

PD-L1 tjáning	Pembrolizumab	Krabbameins-lyfjameðferð	
	Heildarlifun miðað við PD-L1 tjáningu		Hættuhlutfall [†]
	Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik*		(95% CI)
CPS <10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

* Byggt á endanlegri greiningu

† Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Niðurstöður skráðar af sjúklingum (patient-reported outcomes, PROs) voru metnar með því að nota EORTC QLQ-C30. Lengdur tími fram að versnun í EORTC QLQ-C30 fyrir global health status/QoL þ.e. almennt heilsufar/heilsutengd lífsgæði kom fram hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (hættuhlutfall 0,70; 95% CI 0,55-0,90). Við meira en 15 vikna eftirfylgni hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab var almennt heilsufar/heilsutengd lífsgæði stöðugt en hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis versnaði almennt heilsufar/heilsutengd lífsgæði. Niðurstöðurnar skal túlka með það í huga að um er að ræða opna rannsókn og því ber að taka þeim með fyrirvara.

KEYNOTE-052: Opin rannsókn hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein þegar krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin hentar ekki

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-052, fjölsetra, opinni rannsókn á meðferð við þvagfæraþekjukrabbameini sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum hjá sjúklingum þar sem krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin hentar ekki. Sjúklingarnir fengu pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómurinn ágerðist. Meðferð gat haldið áfram þó sjúkdómurinn ágerðist ef ástand sjúklings var stöðugt og rannsóknarlæknir taldi að um klínískan ávinning væri að ræða. Þegar sjúkdómur ágerðist ekki gat meðferð varað í allt að 24 mánuði. Í rannsókninni voru sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar útilokaðir. Ástand æxlis var metið 9 vikum eftir fyrsta skammtinn, síðan á 6 vikna fresti út fyrsta árið og eftir það á 12 vikna fresti.

Einkenni 370 sjúklinga með þvagfæraþekjukrabbamein þar sem krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin hentar ekki voru við upphaf rannsóknar: miðgildi aldurs 74 ár (82% 65 ára eða eldri); 77% karlar; 89% hvítir og 7% asískir. Áttatíu og átta prósent voru með M1 sjúkdóm og 12% með M0 sjúkdóm. Áttatíu og fimm prósent sjúklinga voru með meinvörp í innnyflum, þar af voru 21% með meinvörp í lifur. Ástæður þess að cisplatin hentaði ekki voru m.a.: upphafsgildi kreatínínúthreinsunar <60 ml/mín. (50%), ECOG færnis skor 2 (32%), ECOG færnis skor 2 og upphafsgildi kreatínínúthreinsunar <60 ml/mín. (9%) og annað (hjartabilun flokkur III, útlægur taugakvilli 2. stigs eða meira og heyrnartap 2. stigs eða meira; 9%). Níutíu prósent sjúklinga hafði ekki fengið meðferð áður og 10% hafði fengið viðbótar- eða formedferð með krabbameinslyfjum, sem byggði á platínulyfi. Áttatíu og eitt prósent var með frumkomið æxli í neðri þvagfærum og 19% sjúklinganna var með frumkomið æxli í efri þvagfærum.

Aðalútkomumæling verkunar var ORR metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1.

Aukaniðurstöður verkunar voru lengd svörunar, lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun. Í töflu 27 eru lykilniðurstöður verkunar fyrir þýði samkvæmt meðferðaráætlun í endanlegu greiningunni teknar saman byggt á miðgildi eftirfylgni sem er 11,4 mánuðir (bil; 0,1; 41,2 mánuðir) hjá öllum sjúklingum.

Tafla 27: Svörun við pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein þegar krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin hentar ekki í KEYNOTE-052

Endapunktur	n=370
Hlutlæg svörunartíðni*	
ORR % (95% CI)	29% (24; 34)
Tíðni sjúkdómsstjórnunar†	47%
Algjör svörun	9%
Hlutasvörun	20%
Sjúkdómur stöðugur	18%
Lengd svörunar	
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	81%‡
Tími fram að svörun	
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	2,1 (1,3; 9,0)
Lifun án sjúkdómsversnunar*	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
Hlutfall lifunar án sjúkdómsversnunar eftir 6 mánuði	33%
Hlutfall lifunar án sjúkdómsversnunar eftir 12 mánuði	22%
Heildarlifun	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
Hlutfall heildarlifunar eftir 6 mánuði	67%
Hlutfall heildarlifunar eftir 12 mánuði	47%

* Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

† Byggt á bestu svörun sem var stöðugur sjúkdómur eða betra

‡ Byggt á Kaplan-Meier mati; felur í sér 85 sjúklinga með svörun í 6 mánuði eða lengur

Greining var gerð í KEYNOTE-052 hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS < 10 (n=251; 68%) eða ≥ 10 (n=110; 30%) byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi (sjá töflu 28).

Tafla 28: ORR og heildarlifun eftir PD-L1 tjáningu

Endapunktur	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Hlutlæg svörunartíðni*		
ORR % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
Heildarlifun		
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
Hlutfall heildarlifunar eftir 12 mánuði	41%	61%

* BICR með RECIST 1.1

KEYNOTE-361 er opin, slembuð klínísk 3. stigs samanburðarrannsókn á pembrolizumabi með eða án samsettrar krabbameinslyfjameðferðar sem byggir á platínulyfi (þ.e. annaðhvort cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabini) borið saman við krabbameinslyfjameðferð sem fyrstavsmeðferð hjá einstaklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem er langt gengið eða með meinvörpum. Niðurstöður í KEYNOTE-361 fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð sýndu ekki fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1 (HR 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p=0,0033) og heildarlifun (HR 0,86; 95% CI: 0,72, 1,02; p=0,0407) samanborið við krabbameinslyfjameðferð eingöngu. Í fyrirframskilgreindu

stigskiptu prófunarröðinni var ekki hægt að gera formleg próf fyrir tölfraðilega marktækni á pembrolizumab miðað við krabbameinslyfjameðferð. Lykilniðurstöður verkunar pembrolizumabs einlyfjameðferðar hjá sjúklingum þar sem carboplatin var valið af rannsóknalækni fram yfir cisplatin sem betra val krabbameinslyfjameðferðar voru í samræmi við niðurstöður í KEYNOTE-052. Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 10 voru svipaðar og hjá heildarþýði þar sem carboplatin var valið fyrir krabbameinslyfjameðferð. Sjá töflu 29 og myndir 25 og 26.

Tafla 29: Svörun við pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti eða krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað þvagfæraþekjukrabbamein þegar carboplatin var valið af rannsóknalækni fram yfir cisplatin sem betra val krabbameinslyfjameðferðar í KEYNOTE-361

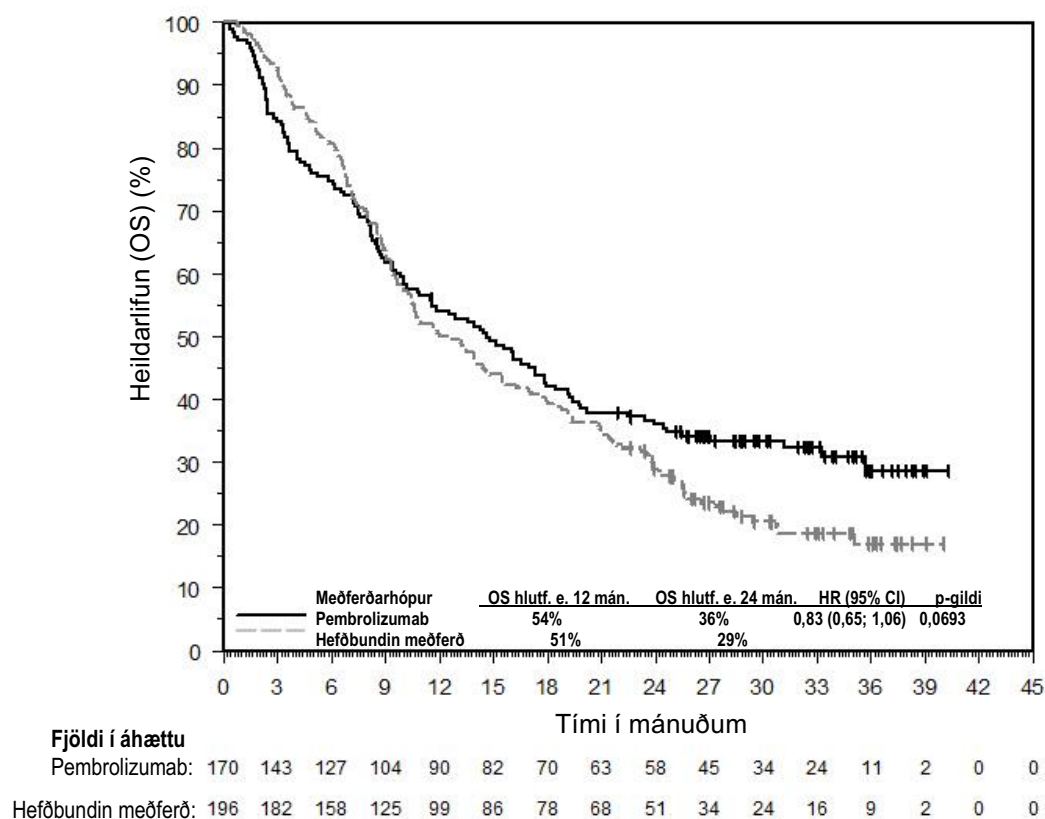
Endapunktur	Pembrolizumab n=170	Krabbameinslyfja- meðferð n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Krabbameinslyfja- meðferð CPS ≥ 10 n=89
Hlutlæg svörunartíðni*				
ORR % (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Algjör svörun	10%	11%	12%	18%
Hlutasvörun	18%	31%	18%	28%
Lengd svörunar*				
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir [†]	57%	30%	63%	38%
Lifun án sjúkdómsversnunar*				
Mánuðir, miðgildi (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)
Hlutfall lifunar án sjúkdómsversnunar eftir 12 mánuði	25%	24%	26%	31%
Heildarlifun				
Mánuðir, miðgildi (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)
Hlutfall heildarlifunar eftir 12 mánuði	54%	51%	57%	54%

* Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

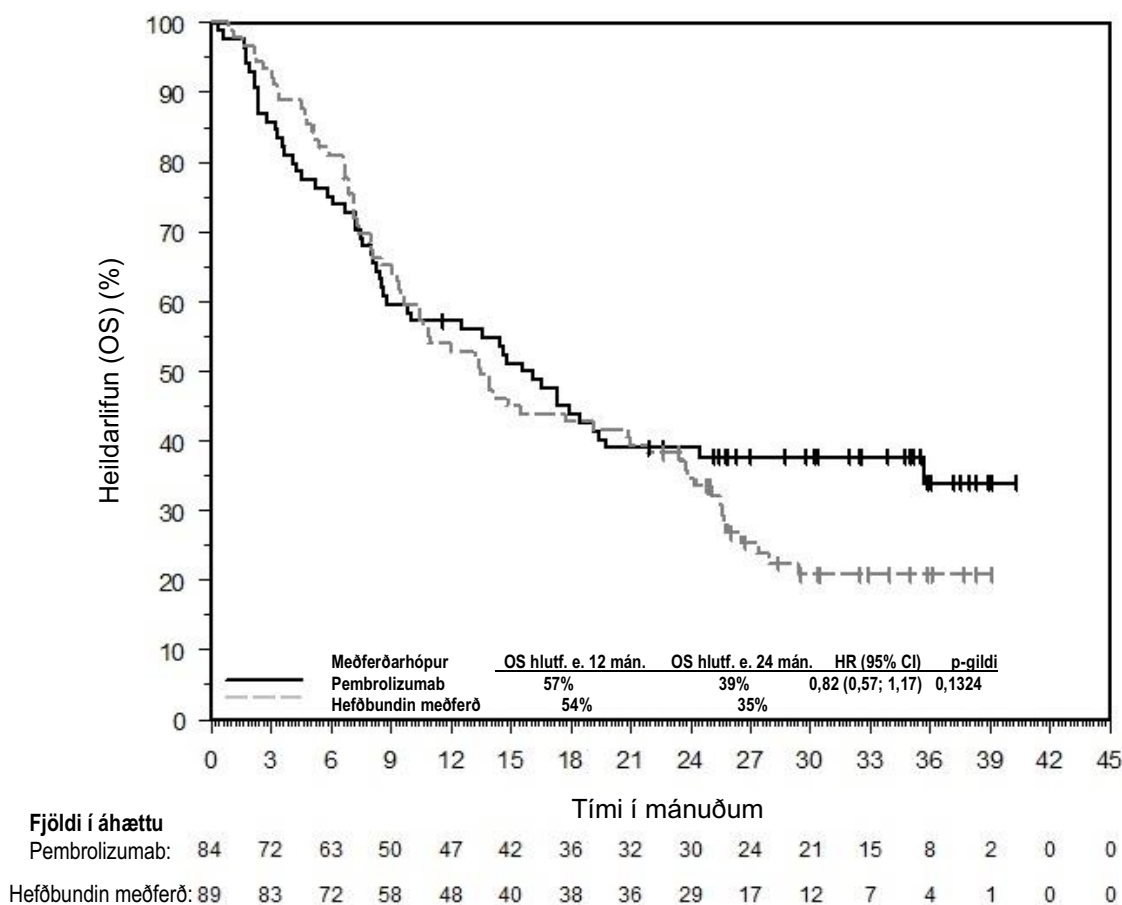
[†] Byggt á Kaplan-Meier mati

NR = ekki náð

Mynd 25: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhóp í KEYNOTE-361 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun, carboplatin samkvæmt vali)



Mynd 26: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhóp í KEYNOTE-361 (sjúklingar sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 10 , þýði samkvæmt meðferðaráætlun, carboplatin samkvæmt vali)



Flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi

KEYNOTE-689: Samanburðarrannsókn á formeðferð og viðbótar meðferð hjá sjúklingum með skurðtækt staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-689, sem var slembuð, fjölsetra, opin rannsókn með virkum samanburði hjá 714 sjúklingum með skurðtækt staðbundið langt gengið (stigi III-IVA) flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altæktrar meðferðar innan tveggja ára fyrir meðferð eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slembivalið var lagskipt út frá upprunastað æxlis (munnskok/munnhol samanborið við barkakýli samanborið við barkakýliskok), stigun æxla samkvæmt AJCC 8. útgáfu (III samanborið við IVA) og PD-L1 stöðu (TPS $\geq 50\%$ samanborið við TPS $< 50\%$).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan af eftirfarandi meðferðarhópum:

- Meðferðarhópur A: Formeðferð með pembrolizumab 200 mg í 2 lotur fyrir brotnám með skurðaðgerð. Innan 6 vikna frá skurðaðgerð, pembrolizumab 200 mg í 3 lotur ásamt annað hvort geislum + 3 lotur af cisplatini 100 mg/m² samhliða á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með há-áhættu meinafræðilega þætti eftir skurðaðgerð eða geisla eina og sér hjá sjúklingum án há-áhættu meinafræðilegra þátta eftir skurðaðgerð. Þessu var fylgt eftir með pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti í allt að 12 lotur.
- Meðferðarhópur B: Engin formeðferð fyrir skurðaðgerð. Innan 6 vikna frá skurðaðgerð, annað hvort geislar + 3 lotur af cisplatini 100 mg/m² samhliða á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með há-áhættu meinafræðilega þætti eftir skurðaðgerð eða geislar einir og sér hjá sjúklingum án há-áhættu meinafræðilegra þátta eftir skurðaðgerð.

Há-áhættu meinafræðilegir þættir eru skilgreindir sem merki um jákvæðar skurðbrúnir eða útbreiðslu utan eitla (extranodal extension) í kjölfar brotnáms með skurðaðgerð.

Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist, metið með BICR samkvæmt RECIST v1., til meðferðarloka (17 lotur), að versnun sjúkdóms sem útilokaði læknaði skurðaðgerð, endurkomu sjúkdóms í viðbótarmeðferð, versnun sjúkdóms hjá þeim sem ekki undirgengust skurðaðgerð eða brotnámið var ófullnægjandi og viðbótarmeðferð hófst, eða óásættanleg eiturverkun kom fram. Ástandi æxlis var metið fyrir skurðaðgerð á 6. viku formeðferðar. Eftir upphaf viðbótarmeðferðar var ástand æxlis metið 12 vikum eftir lok geislameðferðar ± cisplatin meðferðar og svo á 3 mánaða fresti til loka 3. árs, síðan á 6 mánaða fresti þaðan í frá allt til loka 5. árs. Í hópi A höfðu 89% sjúklinganna gengist undir skurðaðgerð samanborið við 88% í hópi B. Í hópi A fengu 29% sjúklinga cisplatin auk geislunar og 46% fengu geisla eingöngu. Í hópi B fékk 40% sjúklinganna cisplatin auk geislunar og 39% fengu geisla eingöngu.

Meðal sjúklinganna 714 í KEYNOTE-689, voru 682 (96%) með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 1 byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi. Við upphaf rannsóknar voru eiginleikar þessara 682 sjúklinga: miðgildi aldurs 60 ára (á bilinu: 22 til 87), 33% 65 ára eða eldri; 79% karlkyns; 78% hvítir, 13% asískir and 2,5% svartir; 43% höfðu ECOG færnis skor 1 og 79% voru fyrrum/núverandi reykingamenn. Hjá fjórum prósentum sjúklinga voru æxlin jákvæð fyrir vörtuveiru manna (HPV), og 26% höfðu sjúkdóm á III. stigi, 74% höfðu sjúkdóm á IVA. stigi.

Aðalútkomumæling verkunar var lifun án tilvika samkvæmt mati BICR skilgreint sem tíminn frá slembivali þar til fram komu í fyrsta sinn einhver eftirfarandi tilvika: versnun sjúkdóms sem útilokar læknaði skurðaðgerð, staðbundin versnun eða endurkoma sjúkdóms eða endurkoma á nýjum stað, eða dauðsfall af hvaða orsök sem er. Ekki var litið á nýtt frumkomið krabbamein sem tilvik. Aðrar niðurstöður verkunar sem voru mældar, voru meinafræðileg hlutasvörun (mPR) samkvæmt mati BIPR, heildarlifun og meinafræðileg heildarsvörun (pCR) að mati BIPR.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir hvað varðar lifun án tilvika (HR 0,73; 95% CI: 0,58, 0,92; p-gildi 0,00411) hjá sjúklingum sem samkvæmt slembivali fengu pembrolizumab ásamt geislum með eða án cisplatins samhliða samanborið við þá sem samkvæmt slembivali fengu geisla með eða án cisplatins samhliða við fyrstu fyrirfram skilgreindu milligreininguna hjá heildarþýðinu. Formleg prófun hvað varðar heildarlifun var ekki gerð í milligreiningunni. Í töflu 30 má sjá samantekt á lykilniðurstöðum verkunar fyrir fyrirfram skilgreinda undirhópa sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 1 við eftirfylgnitíma að miðgildi 27 mánuðir (bil: 0,5 til 66,5 mánuðir). Myndir 27 og 28 sýna Kaplan-Meier kúrfur fyrir lifun án tilvika og heildarlifun.

Tafla 30: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-689 fyrir sjúklinga með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

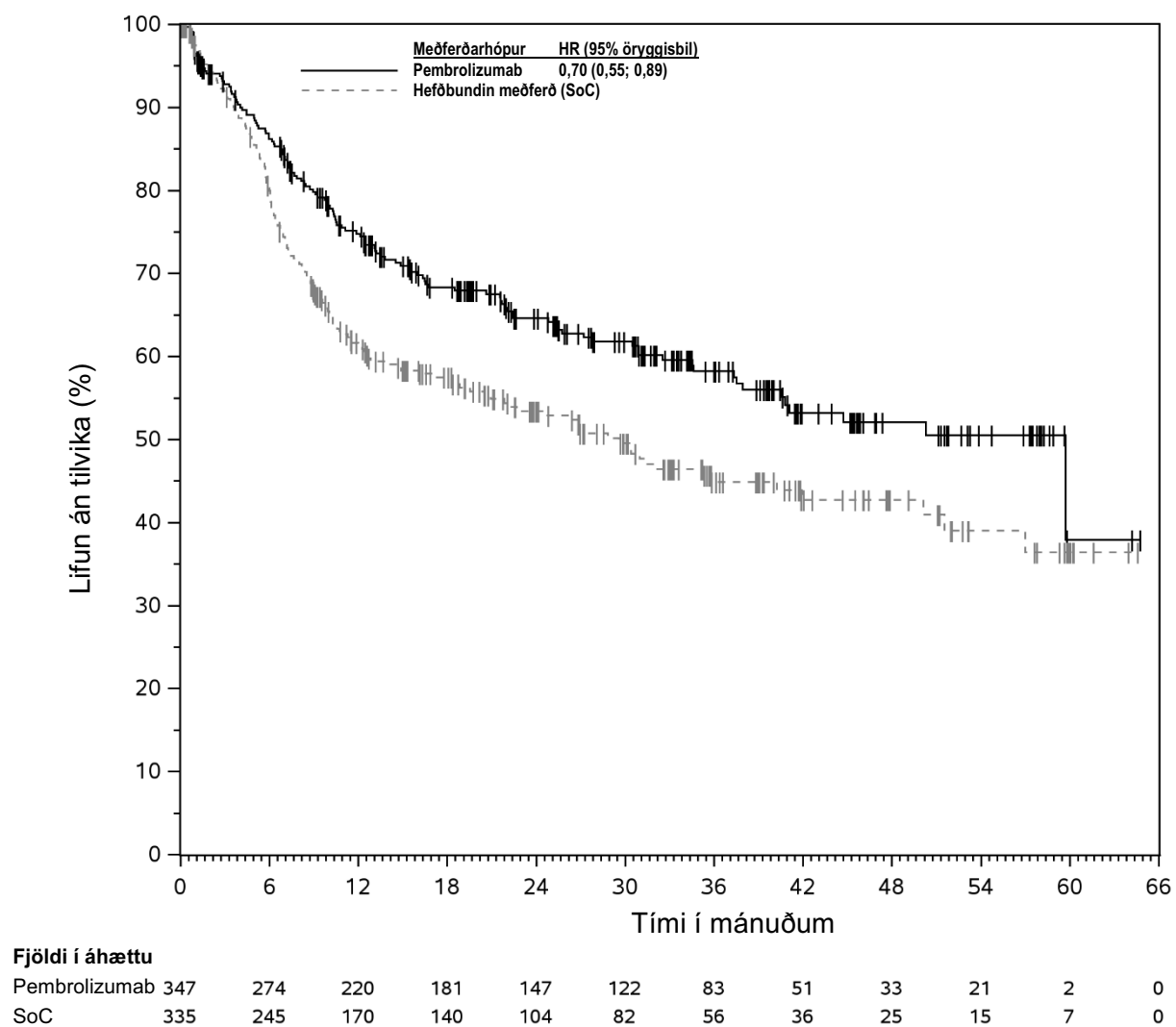
Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti ásamt geislameðferð með eða án cisplatins n=347	Geislameðferð með eða án cisplatins n=335
Lifun án tilvika (EFS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	128 (37%)	156 (47%)
Miðgildi í mánuðum* (95% CI)	59,7 (37,9; ekki náð)	29,6 (19,5; 41,9)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,70 (0,55; 0,89)	
p-gildi‡	0,00140	
Heildarlifun (OS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	106 (31%)	128 (38%)
Miðgildi í mánuðum* (95% CI)	Ekki náð (ekki náð, ekki náð)	61,8 (49,2; ekki náð)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,72 (0,56; 0,94)	

* Samkvæmt matsaðferð (Kaplan-Meier) fyrir aðlöguð gögn (censored data)

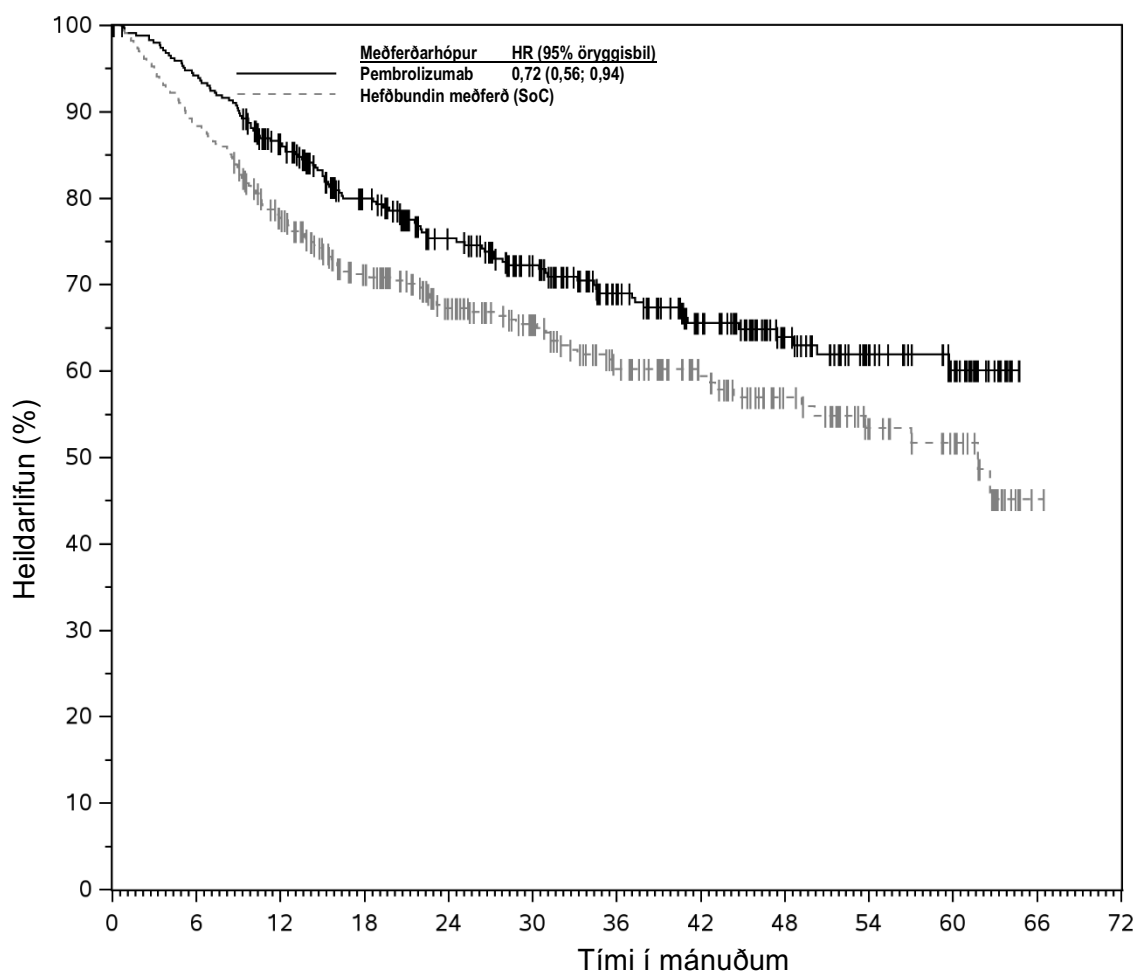
† Byggt á Cox aðhvarfslíkani var Efron-aðferðin notuð við jöfn atvik (tie handling) þar sem meðferð var skýribreyta sem er lagskipt út frá upprunastað æxlis og stígun æxlis.

‡ Einhliða p-gildi byggt á log-röðunar prófi sem er lagskipt út frá upprunastað æxlis og stígun æxlis: Borið saman við einhliða mörk p-gildis 0,0124.

Mynd 27: Kaplan-Meier graf fyrir lifun á tilviks eftir meðferðarhópi í KEYNOTE-689 fyrir sjúklinga með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Mynd 28: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-689 fyrir sjúklinga með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Fjöldi í áhættu

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

KEYNOTE-048: Samanburðarrannsókn á einlyfjameðferð og samsettri meðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi sem höfðu ekki fengið meðferð áður við endurkomnu krabbameini eða með meinvörpum

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-048, fjölsetra, slembaðri, opinni rannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með vefjafræðilega staðfest flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi þ.m.t. í munnholi, koki eða barkakýli með meinvörpum eða endurkomið sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð við endurkomnum sjúkdómi eða með meinvörpum og sem voru taldir ólæknandi með staðbundnum meðferðum. Sjúklingar með nefkokskrabbamein, virkan sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar á tveggja ára meðferðartímabilinu eða með sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu í æxli (TPS $\geq 50\%$ eða $< 50\%$), HPV stöðu (jákvæð eða neikvæð) og ECOG PS (0 eða 1). Sjúklingum var slembiraðað 1:1:1 í einn af eftirfarandi meðferðarhópum:

- Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti
- Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti, carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. á 3 vikna fresti eða cisplatin 100 mg/m² á 3 vikna fresti, og 5-FU 1.000 mg/m²/dag í 4 daga samfelld á 3 vikna fresti (mest 6 lotur með platinulyfi og 5-FU)
- Cetuximab 400 mg/m² hleðsluskammtur síðan 250 mg/m² einu sinni í viku, carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. á 3 vikna fresti eða cisplatin 100 mg/m² á 3 vikna fresti, og 5-FU 1.000 mg/m²/dag í 4 daga samfelld á 3 vikna fresti (mest 6 lotur af platinulyfi og 5-FU)

Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram fram að sjúkdómsversnun samkvæmt skilgreiningu RECIST 1.1 ákvarðað af rannsóknarlækni, óásættanlegum eiturveikunum eða í að hámarki 24 mánuði. Gjöf pembrolizumabs var leyfð fram yfir RECIST skilgreinda sjúkdómsversnun ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og rannsóknarlæknir taldi að klínískur ávinningur væri af meðferðinni. Ástand æxlis var metið í viku 9 og síðan á 6 vikna fresti fyrsta árið, eftir það á 9 vikna fresti út 24 mánuði.

Af 882 sjúklingum í KEYNOTE-048 voru 754 (85%) með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 1 samkvæmt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi. Upphafseinkenni þessara 754 sjúklinga voru m.a.: miðgildi aldurs 61 ár (á bilinu: 20 til 94); 36% 65 ára eða eldri; 82% karlar; 74% hvítir og 19% asískir; 61% með ECOG færnickor 1 og 77% reyktu/reykja. Einkenni sjúkdóms voru: 21% HPV jákvæðir og 95% voru með IV. stigs sjúkdóm (stig IVa 21%, stig IVb 6% og stig IVc 69%).

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlífur og lífur án sjúkdómsversnunar (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til heildarlífunar hjá öllum sjúklingum sem fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samkvæmt slembivali miðað við hefðbundna meðferð (HR 0,72; 95% CI 0,60-0,87) og hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 CPS ≥ 1 sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð samkvæmt slembivali miðað við hefðbundna meðferð. Í töflu 31 og 32 er samantekt á lykilniðurstöðum verkunar fyrir pembrolizumab hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 í KEYNOTE-048 í lokagreiningunni sem var gerð með 13 mánaða eftirfylgni (miðgildi) fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og með eftirfylgni í 11,5 mánuði (miðgildi) fyrir pembrolizumab einlyfjameðferð. Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlífur samkvæmt lokagreiningunni eru sýnd á mynd 29 og 30.

Tafla 31: Niðurstöður verkunar fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð í KEYNOTE-048 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

Endapunktur	Pembrolizumab + platínukrabbameinslyfjameðferð + 5-FU n=242	Hefðbundin meðferð* n=235
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	177 (73%)	213 (91%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-gildi [‡]	0,00002	
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	212 (88%)	221 (94%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-gildi [‡]	0,03697	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [§] % (95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Algjör svörun	7%	3%
Hlutasvörun	30%	33%
p-gildi [¶]	0,4586	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	54%	34%

* Cetuximab, platínulyf og 5-FU

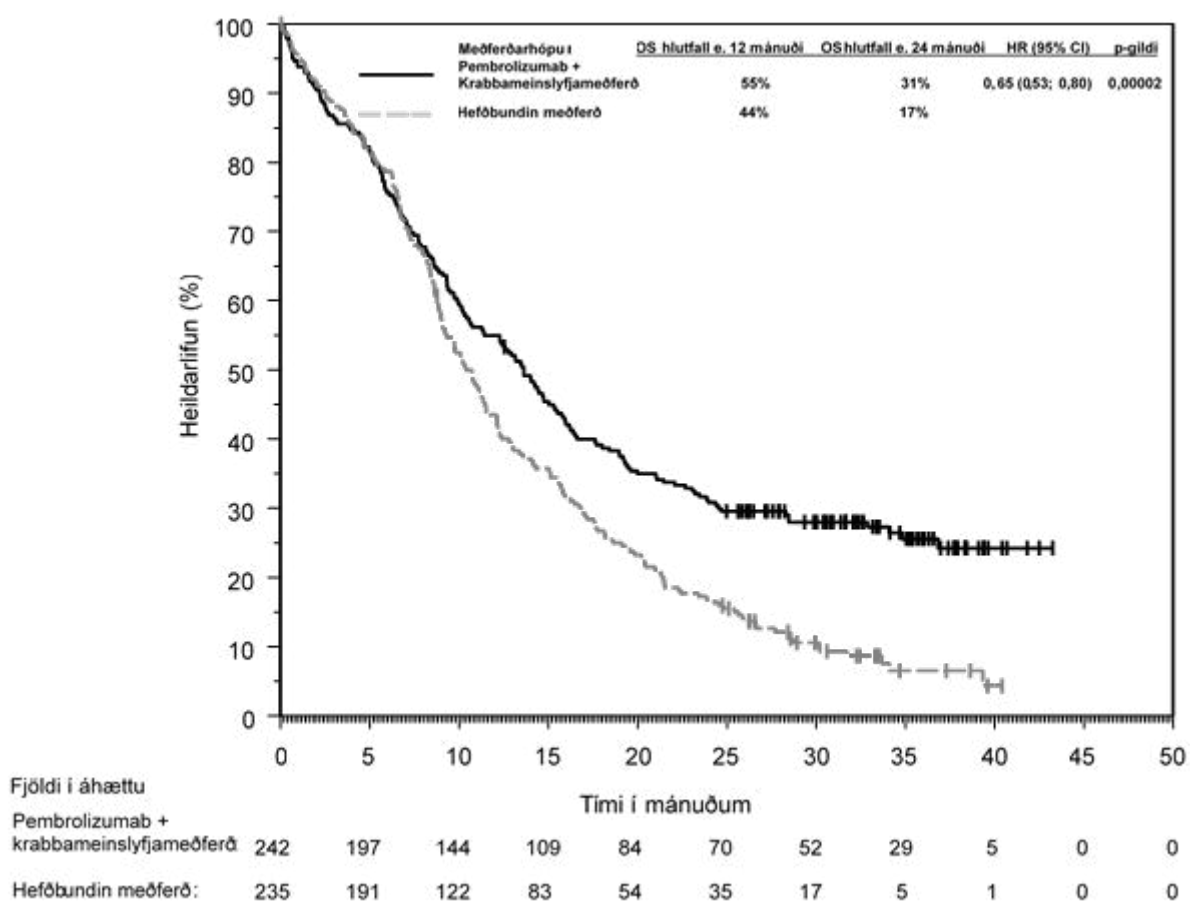
[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[§] Svörun: Besta hlutlæga svörunin staðfest sem algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen lagskipt eftir ECOG (0 eða 1), HPV stöðu (jákvæð eða neikvæð) og PD-L1 stöðu (eindregið jákvæð eða ekki eindregið jákvæð)

Mynd 29: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun með pembrolizumabi ásamt krabbameinslyfjameðferð í KEYNOTE-048 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Tafla 32: Niðurstöður verkunar fyrir pembrolizumab einlyfjameðferð í KEYNOTE-048 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

Endapunktur	Pembrolizumab n=257	Hefðbundin meðferð* n=255
Heildarlífur		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	197 (77%)	229 (90%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-gildi [‡]	0,00133	
Lífur án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	228 (89%)	237 (93%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-gildi [‡]	0,89580	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [§] % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Algjör svörun	5%	3%
Hlutasvörun	14%	32%
p-gildi [¶]	1,0000	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	81%	36%

* Cetuximab, platínulyf og 5-FU

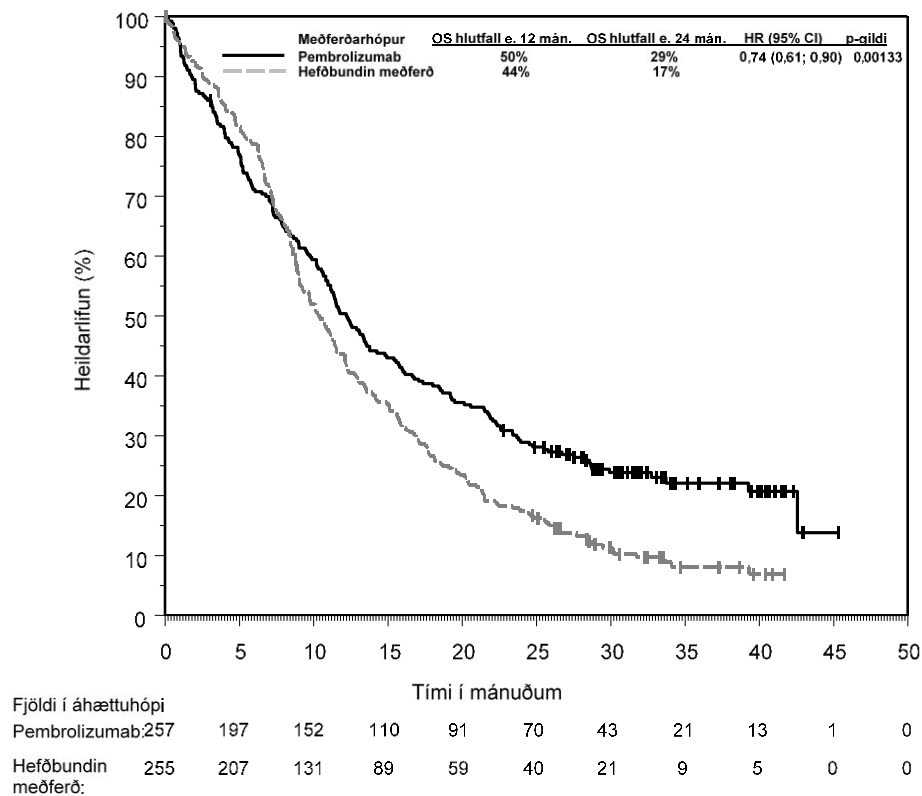
[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[§] Svörun: Besta hlutlæga svörunin staðfest sem algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen lagskipt eftir ECOG (0 eða 1), HPV stöðu (jákvæð eða neikvæð) og PD-L1 stöðu (eindregið jákvæð eða ekki eindregið jákvæð)

Mynd 30: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun með pembrolizumab einlyfjameðferð í KEYNOTE-048 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Greining var gerð í KEYNOTE-048 hjá sjúklingum með æxlistjáningu PD-L1 CPS ≥ 20 [pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=126 (49%) miðað við hefðbundna meðferð: n=110 (43%) og pembrolizumab einlyfjameðferð: n=133 (52%) miðað við hefðbundna meðferð: n=122 (48%)] (sjá töflu 33).

Tafla 33: Niðurstöður verkunar fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og pembrolizumab einlyfjameðferð eftir PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Endapunktur	Pembrolizumab + Platínukrabbameinslyfja- meðferð + 5-FU n=126	Hefðbundin meðferð* n=110	Pembrolizumab einlyfjameðferð n=133	Hefðbundin meðferð* n=122
Heildarlifun				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mánuðir, miðgildi (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)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-gildi‡	0,00044		0,00010	
Heildarlifun (%) eftir 6 mánuði (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)
Heildarlifun (%) eftir 12 mánuði (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)
Heildarlifun (%) eftir 24 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mánuðir, miðgildi (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)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-gildi‡	0,02951		0,46791	
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 6 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 12 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 24 mánuði (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)
Hlutlæg svörunartíðni				
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)
Lengd svörunar				
Fjöldi sem svarar meðferð	54	42	31	44
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	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, platínulyf og 5-FU

† Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

‡ Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

§ Svörun: Besta hlutlæga svörunin staðfest sem algjör svörun eða hlutasvörun

Könnunargreining var gerð á undirhópi í KEYNOTE-048 hjá sjúklingum með æxlistjáningu PD-L1 CPS ≥ 1 til < 20 [pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=116 (45%) miðað við hefðbundna meðferð: n=125 (49%) og pembrolizumab einlyfjameðferð: n=124 (48%) miðað við hefðbundna meðferð: n=133 (52%)] (sjá töflu 34).

Tafla 34: Niðurstöður verkunar fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og pembrolizumab einlyfjameðferð eftir PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 til < 20)

Endapunktur	Pembrolizumab + platínukrabbameinslyfja- meðferð + 5-FU n=116	Hefðbundin meðferð* n=125	Pembrolizumab einlyfjameðferð n=124	Hefðbundin meðferð* n=133
Heildarlifun				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mánuðir, miðgildi (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)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Heildarlifun (%) eftir 6 mánuði (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)
Heildarlifun (%) eftir 12 mánuði (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)
Heildarlifun (%) eftir 24 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Mánuðir, miðgildi (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)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 6 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 12 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 24 mánuði (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)
Hlutlæg svörunartíðni				
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)
Lengd svörunar				
Fjöldi sem svarar meðferð	34	42	18	45
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platínulyf og 5-FU

† Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

‡ Svörun: Besta hlutlæga svörunin staðfest sem algjör svörun eða hlutasvörun

NR = ekki náð

KEYNOTE-040: Samanburðarrannsóknir hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínulyf

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-040, fjölsetra, opinni, slembaðri samanburðarrannsókn á meðferð við vefjafræðilega staðfestu flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi þ.m.t. í munnholi, koki eða barkakýli sem er endurkomið eða með meinvörpum hjá sjúklingum með versnandi sjúkdóm á eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínulyf sem gefin var við flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi sem er endurkomið eða með meinvörpum eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínulyf sem gefin var sem hluti af innleiðslu-, samhliða- eða stuðningsmeðferð og voru ekki móttækilegir fyrir staðbundinni meðferð í lækningu tilgangi. Sjúklingum var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu (TPS ≥ 50%), HPV stöðu og ECOG færiskori og síðan slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti (n=247) eða eina af þremur hefðbundnum meðferðum (n=248): metotrexat 40 mg/m² vikulega (n=64), docetaxel 75 mg/m² á 3 vikna fresti (n=99) eða cetuximab 400 mg/m² hleðsluskammt og síðan 250 mg/m² vikulega (n=71). Meðferð gat haldið áfram þó sjúkdómurinn ágerðist ef ástand sjúklings var klínískt stöðugt og rannsóknarlæknir taldi að um klínískan ávinning væri að ræða. Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru með nefkokskrabbamein, virkan sjálfsmæmissjúkdóm sem krafðist altækrar meðferðar innan 2 ára fyrir meðferðina, sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar eða sem

höfðu áður fengið 3 eða fleiri altækar meðferðir við flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi sem er endurkomið og/eða með meinvörpum. Ástand æxlis var metið eftir 9 vikur, síðan á 6 vikna fresti í 52 vikur og eftir það á 9 vikna fresti í 24 mánuði.

Meðal sjúklinganna 495 í KEYNOTE-040 höfðu 129 (26%) æxli með PD-L1 tjáningu með TPS $\geq 50\%$ á grundvelli PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Einkenni þessara 129 sjúklinga við upphaf voru: miðgildi aldurs 62 ár (40% 65 ára eða eldri); 81% karlar; 78% hvítir, 11% asískir og 2% svartir; 23% með ECOG færnikor 0 og 77% með ECOG færnikor 1; og 19% með HPV jákvæð æxli. Sextíu og sjö prósent (67%) sjúklinga voru með M1 sjúkdóm og meirihlutinn var með IV. stigs sjúkdóm (IV. stig 32%, IVa. stig 14%, IVb. stig 4% og IVc. stig 44%). Hjá 16% sjúklinga ágerðist sjúkdómurinn í kjölfar fyrri formeðferðar eða viðbótarmeðferðar sem innihélt platinulyf og 84% hafði áður fengið 1-2 altækar krabbameinslyfjameðferðir vegna meinvarpa.

Aðalniðurstöður verkunar voru heildarlifun hjá öllu rannsóknarþýðinu. Upphafsgreiningin leiddi til hættuhlutfalls fyrir heildarlifun 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) með einhliða p-gildi 0,0316. Miðgildi heildarlifunar var 8,4 mánuðir fyrir pembrolizumab samanborið við 7,1 mánuður fyrir hefðbundna meðferð. Í töflu 35 eru lykilniðurstöður verkunar fyrir TPS $\geq 50\%$ þýði teknar saman. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun fyrir TPS $\geq 50\%$ þýði er sýnt á mynd 31.

Tafla 35: Verkun pembrolizumabs 200 mg á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi með TPS $\geq 50\%$ sem fengu áður meðferð með krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platinulyf í KEYNOTE-040

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=64	Hefðbundin meðferð* n=65
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	41 (64%)	56 (86%)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-gildi [‡]	0,001	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
Lifun án sjúkdómsversnunar[§]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	52 (81%)	58 (89%)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-gildi [‡]	0,003	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Hlutfall (%) við 6 mánuði (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Hlutlæg svörunartíðni[§]		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-gildi [¶]	0,0009	
Algjör svörun	5%	2%
Hlutasvörun	22%	8%
Sjúkdómur stöðugur	23%	23%
Lengd svörunar^{§, #}		
Mánuðir, miðgildi (bil)	Náðist ekki (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Fjöldi (% ^b) sjúklinga með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	9 (66%)	2 (50%)

* Metotrexat, docetaxel eða cetuximab

[†] Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við hefðbundna meðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Einhliða p-gildi byggt á log-röðunar prófi

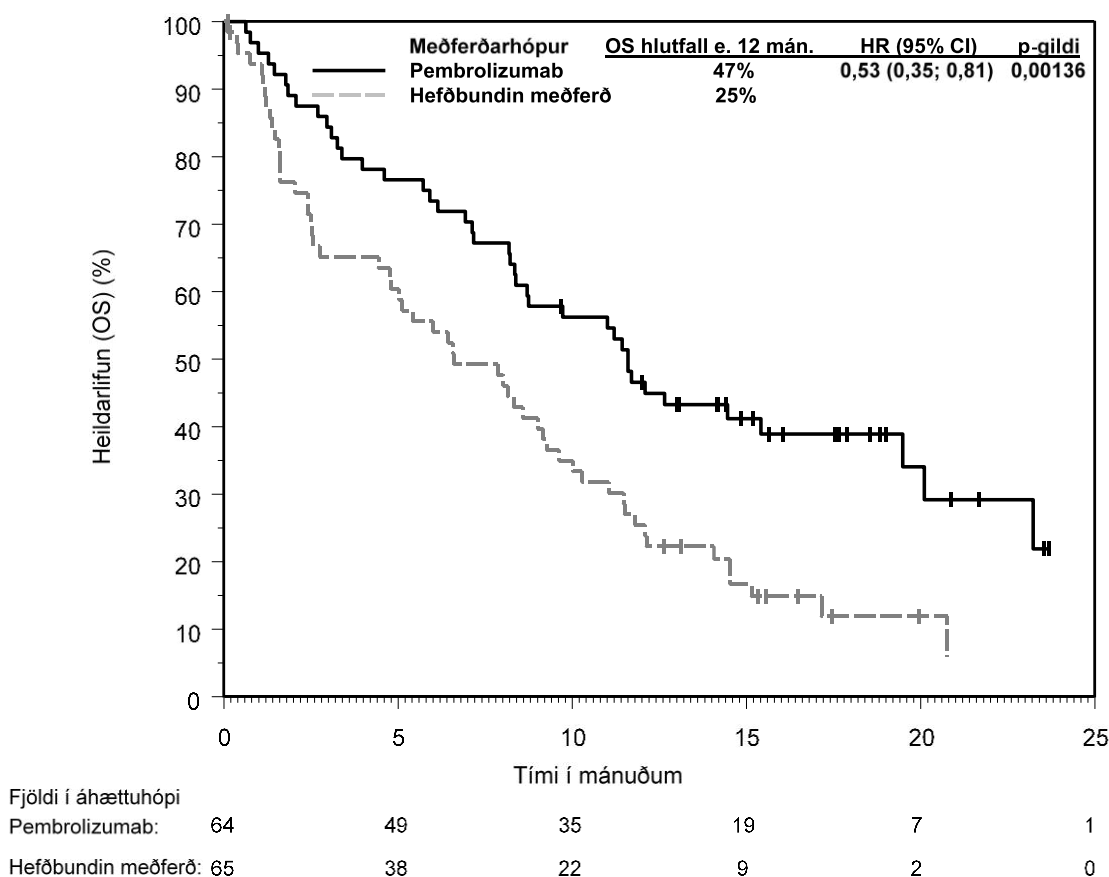
[§] Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

[¶] Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen

[#] Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

^b Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 31: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-040 sjúklingar með PD-L1 tjáningu (TPS $\geq$ 50%)



Nýrnafrumukrabbamein

KEYNOTE-426: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð með axitinibi hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með axitinibi var rannsökuð í KEYNOTE-426, slembiraðaðri, fjölsetra, opinni samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein með tærfrumuhátt (clear cell component), óháð stöðu PD-L1 tjáningar æxlis og IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) áhættuflokkum fyrir nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum. Sjúklingar með sjálfsofnæmissjúkdóma eða kvilla sem kröfðust ónæmisbælingar voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir áhættuflokkum (hagstæður samanborið við miðlungshagstæður samanborið við slæmur) og eftir landfræðilegum svæðum (Norður-Ameríka samanborið við Vestur-Evrópa samanborið við „aðrir heimshlutar“). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan af eftirfarandi meðferðarhópum:

- pembrolizumab 200 mg, gefið í bláæð á 3 vikna fresti ásamt axitinibi 5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á dag. Hjá sjúklingum sem þöldu axitinib 5 mg tvisvar sinnum á dag í tvær samfallandi meðferðarlotur (þ.e. í 6 vikur) án neinna 2. stigs meðferðartengdra aukaverkana vegna axitinibs og með góða stjórn á blóðþrýstingi, $\leq$ 150/90 mm Hg, var leyft að auka skammta axitinibs í 7 mg tvisvar sinnum á dag. Skammtaaukning axitinibs í 10 mg tvisvar sinnum á dag var leyfð að uppfylltum sömu skilyrðum. Til að bregðast við eiturveknum mátti gera hlé á gjöf axitinibs eða minnka skammta í 3 mg tvisvar sinnum á dag og í kjölfarið í 2 mg tvisvar sinnum á dag.
- sunitinib 50 mg til inntöku einu sinni á dag í 4 vikur og síðan engin meðferð í 2 vikur.

Meðferð með pembrolizumabi og axitinibi hélt áfram þar til sjúkdómur ágerðist, sannreynt með BICR samkvæmt RECIST, útgáfu 1.1 eða staðfest af rannsóknarlækni, eiturvekun var óásættanleg eða að meðferð með pembrolizumabi hafði staðið að hámarki í 24 mánuði. Gjöf pembrolizumabs og axitinibs var leyfð fram yfir sjúkdómsversnun samkvæmt RECIST skilgreiningu, ef sjúklingurinn var klínískt

stöðugur og rannsóknarlæknir taldi hann hafa klínískan ávinning af meðferð. Ástand æxlis var metið í upphafi, eftir slembiröðun í viku 12 og síðan á 6 vikna fresti fram að viku 54 og eftir það á 12 vikna fresti.

Alls var 861 sjúklingi slembiraðað. Einkenni þátttakendanna voru: miðgildi aldurs var 62 ár (bil: 26 til 90), 38% voru 65 ára eða eldri, 73% karlar, 79% hvítir og 16% asískir, 80% voru með Karnofsky færnistig (KPS) 90-100 og 20% voru með KPS 70-80, dreifing sjúklinga eftir IMDC áhættuflokkum var 31% hagstæður, 56% miðlungshagstæður og 13% slæmur.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun (OS) og lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar, metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Með rannsókninni var sýnt fram á tölfræðilega marktækan ávinning með tilliti til heildarlifunar (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; p-gildi=0,00005) og lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; p-gildi=0,00012) hjá sjúklingum í hópnum sem fékk samsetta meðferð með pembrolizumabi samkvæmt slembivali samanborið við sunitinib í fyrirframskilgreindu milligreiningunni. Í töflu 36 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar og myndir 32 og 33 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar sem byggð eru á lokagreiningunni með miðgildi eftirfylgnitíma 37,7 mánuðir.

Tafla 36: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-426

Endapunktur	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	193 (45%)	225 (52%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-gildi†	0,00062	
Lifun án sjúkdómsversnunar‡		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	286 (66%)	301 (70%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-gildi†	< 0,00001	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR§ % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Algjör svörun	10%	3%
Hlutasvörun	50%	36%
p-gildi¶	< 0,0001	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (bil)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Fjöldi (%) [#] sjúklinga með lengd svörunar ≥ 30 mánuðir	87 (45%)	29 (32%)

* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Nafngildi p-gildis byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

‡ Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

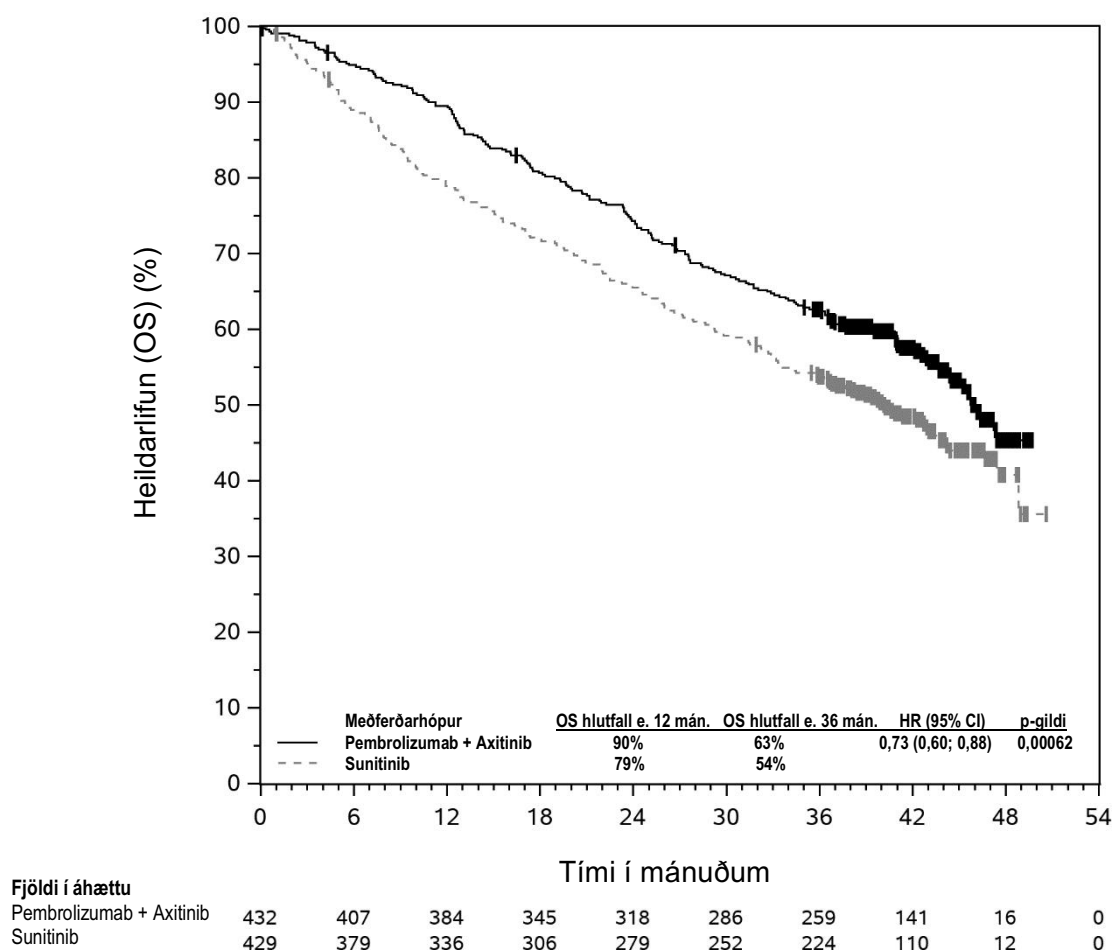
§ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

¶ Nafngildi p-gildis byggt á aðferð Miettinen og Nurminen, lagskipt eftir IMDC áhættuflokkun og landfræðilegum svæðum. Í fyrirframskilgreindu milligreiningunni á hlutlægrí svörunartíðni (miðgildi eftirfylgnitíma 12,8 mánuðir) sýndi pembrolizumab ásamt axitinibi tölfræðilega marktæka yfirburði með tilliti til hlutlægrar svörunartíðni miðað við sunitinib, p-gildi < 0,0001

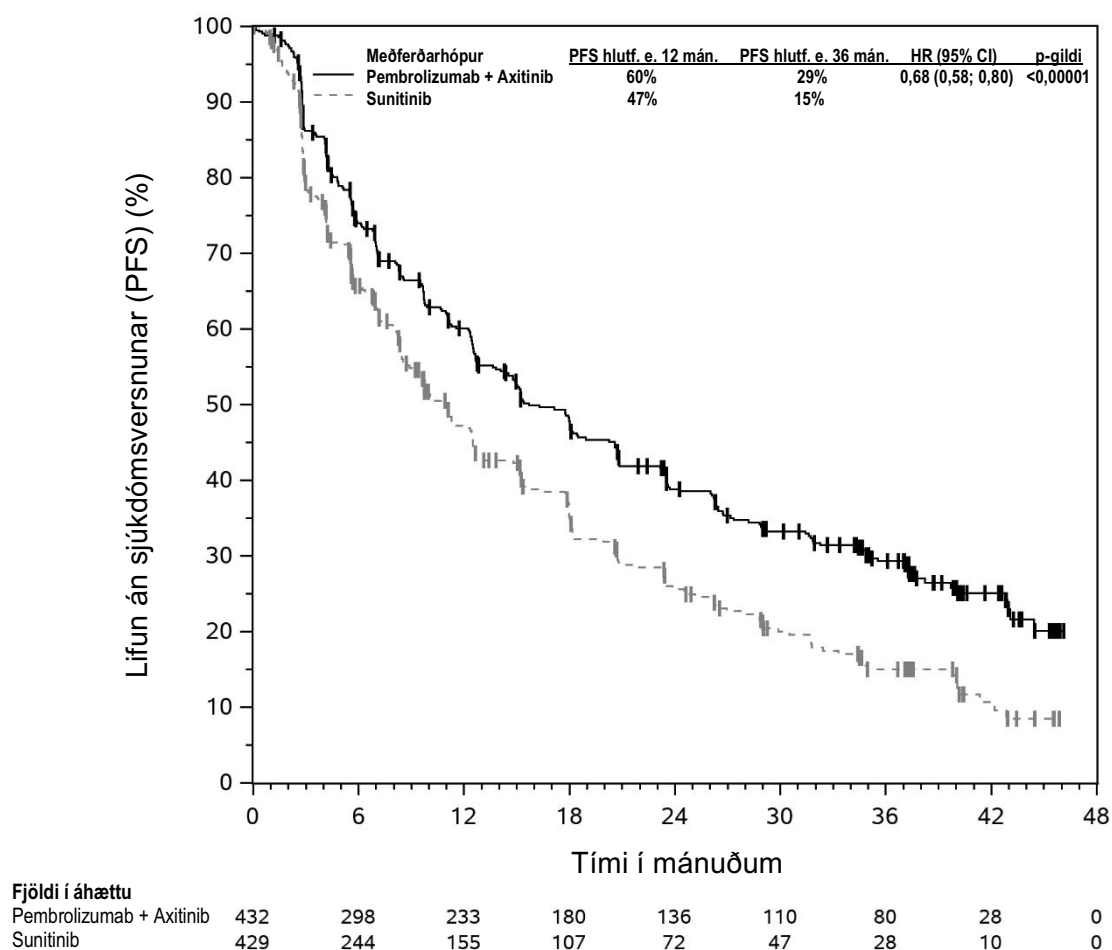
Byggt á Kaplan-Meier mati

NA = liggur ekki fyrir

Mynd 32: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-426 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 33: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-426 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Greining á undirflokkum var gerð í KEYNOTE-426 hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/axitinib samsett meðferð: n=243 (56%) samanborið við sunitinib: n=254 (59%)] og CPS < 1 [pembrolizumab/axitinib samsett meðferð: n=167 (39%) samanborið við sunitinib: n=158 (37%)]. Ávinningur í heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar kom fram óháð PD-L1 tjáningu.

Í KEYNOTE-426 rannsókninni var ekki hægt að meta verkun eftir einstökum undirhópum.

Í töflu 37 er samantekt á verkunarniðurstöðum eftir IMDC áhættuflokkum samkvæmt endanlegri greiningu á heildarlifun með miðgildi eftirfylgnitíma 37,7 mánuðir.

Tafla 37: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-426 eftir IMDC áhættuflokkum

Endapunktur*	Pembrolizumab + axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + axitinib samanborið við sunitinib
Heildarlífur (OS)	12-mánaða hlutfall heildarlífunar, % (95% CI)		OS hættuhlutfall (95% CI)
Hagstæður	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Miðlungshagstæður	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Slæmur	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
Lífur án sjúkdómsversnunar (PFS)	Miðgildi (95% CI); mánuðir		PFS hættuhlutfall (95% CI)
Hagstæður	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Miðlungshagstæður	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Slæmur	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Staðfest ORR	% (95% CI)		ORR mismunur; % (95% CI)
Hagstæður	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Miðlungshagstæður	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Slæmur	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) fyrir flokkunina hagstæður fyrir pembrolizumab/axitinib samanborið við sunitinib var 138 (32%) á móti 131 (31%); fyrir miðlungshagstæður 238 (55%) á móti 246 (57%); og slæmur 56 (13%) á móti 52 (12%)

KEYNOTE-581 (CLEAR): Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð með lenvatinibi hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem hafa ekki fengið meðferð áður

Verkun pembrolizumab í samsettri meðferð með lenvatinibi var rannsökuð í KEYNOTE-581 (CLEAR) sem er fjölsetra, opin slembuð rannsókn með 1.069 sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein með tærfrumuþætti ásamt öðrum vefjafræðilegum sérkennum eins og sarkmeins- og totulíkum einkennum við fyrstavalsmeðferð. Sjúklingar voru skráðir án tillits PD-L1 tjáningar æxlis. Sjúklingar með virkan sjálfsmæmissjúkdóm, sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir landsvæðum (N-Ameríka, Vestur-Evrópa, aðrir heimshlutar) og MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) hópum eftir horfum (hagstæðar, miðlungshagstæðar, slæmar).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) í einn af eftirfarandi meðferðarhópum:

- pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti í allt að 24 mánuði í samsettri meðferð með lenvatinib 20 mg til inntöku einu sinni á dag.
- lenvatinib 18 mg til inntöku einu sinni á dag í samsettri meðferð með everolimus 5 mg til inntöku einu sinni á dag.
- sunitinib 50 mg til inntöku einu sinni á dag í 4 vikur síðan hlé í 2 vikur.

Meðferð var haldið áfram þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómur ágerðist samkvæmt mati rannsóknarlæknis og staðfestingu með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Gjöf pembrolizumabs ásamt lenvatinibi var leyfð fram yfir RECIST skilgreinda sjúkdómsversnun ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og rannsóknarlæknir taldi að klínískur ávinningur væri af meðferðinni. Notkun pembrolizumab var haldið áfram í að hámarki 24 mánuði en þó mátti halda meðferð með lenvatinibi áfram lengur en í 24 mánuði. Ástand æxlis var metið í upphafi og síðan á 8 vikna fresti.

Hjá þátttakendum í rannsókninni (355 í hópnum sem fékk pembrolizumab ásamt lenvatinibi og 357 í sunitinib hópnum) voru eiginleikar við upphaf: miðgildi aldurs 62 ár (á bilinu: 29 til 88 ár), 41% voru 65 eða eldri; 74% voru karlar; 75% hvítir, 21% asískir, 1% svartir og 2% af öðrum kynþætti; 17% voru með Karnofsky færnistig (KPS) 70 til 80 og 83% sjúklinga voru með KPS 90 til 100 við upphaf, dreifing sjúklinga samkvæmt IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) áhættuflokkum var 33% hagstæður, 56% miðlungshagstæður og 10% slæmur og samkvæmt MSKCC

hópum eftir horfum voru 27% hagstæðar, 64% miðlungshagstæðar og 9% slæmar. Níutíu og níu prósent (99%) sjúklinga var með sjúkdóm með meinvörpum og 1% var með staðbundinn langt genginn sjúkdóm. Algengst var að meinvörp væru í lungum (69%), eitlum (46%) og beinum (26%).

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Aukaútkomumæling verkunar var m.a. heildarlifun og hlutlæg svörunartíðni. Með rannsókninni var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,39; 95% CI 0,32; 0,49; p-gildi < 0,0001); heildarlifunar (HR 0,66; 95% CI 0,49; 0,88; p-gildi 0,0049) og hlutlægrar svörunartíðni (71%; [95% CI 66; 76] á móti 36%; [95% CI 31; 41]; p-gildi < 0,0001) hjá sjúklingum sem fengu samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt lenvatiníbi samanborið við sunitinib í fyrirframskilgreindu milligreiningunni, með miðgildi eftirfylgni lifunar 26,5 mánuðir og miðgildi meðferðarlengdar fyrir pembrolizumab ásamt lenvatiníbi 17,0 mánuðir. Uppfærða greiningin á heildarlifun var ekki leiðrétt með tilliti til síðari meðferða.

Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-581 (CLEAR) við lokagreiningu samkvæmt rannsóknaráætlunni með miðgildi eftirfylgni 49,4 mánuðir eru teknar saman í töflu 38 og myndum 34 og 35. Samræmi var í niðurstöðum með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar hjá fyrirframskilgreindum undirhópum, MSKCC hópum eftir horfum og PD-L1 tjáningu æxlis. Niðurstöður verkunar samkvæmt MSKCC hópum eftir horfum eru teknar saman í töflu 39.

Tafla 38: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-581 (CLEAR)

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti og lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
Lifun án sjúkdómsversnunar*		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	207 (58%)	214 (60%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	149 (42%)	159 (45%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-gildi [‡]	0,0424	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [§] % (95% CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Algjör svörun	18%	5%
Hlutasvörun	53%	32%
p-gildi [¶]	< 0,0001	
Lengd svörunar [#]		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* Aðalgreining lifunar án sjúkdómsversnunar fól í sér skerðingu á gögnum fyrir nýja krabbameinsmeðferð. Samræmi var á niðurstöðum með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar með eða án skerðingar á gögnum vegna nýrrar krabbameinsmeðferðar

[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Tvíhliða nafngildi p-gildis byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

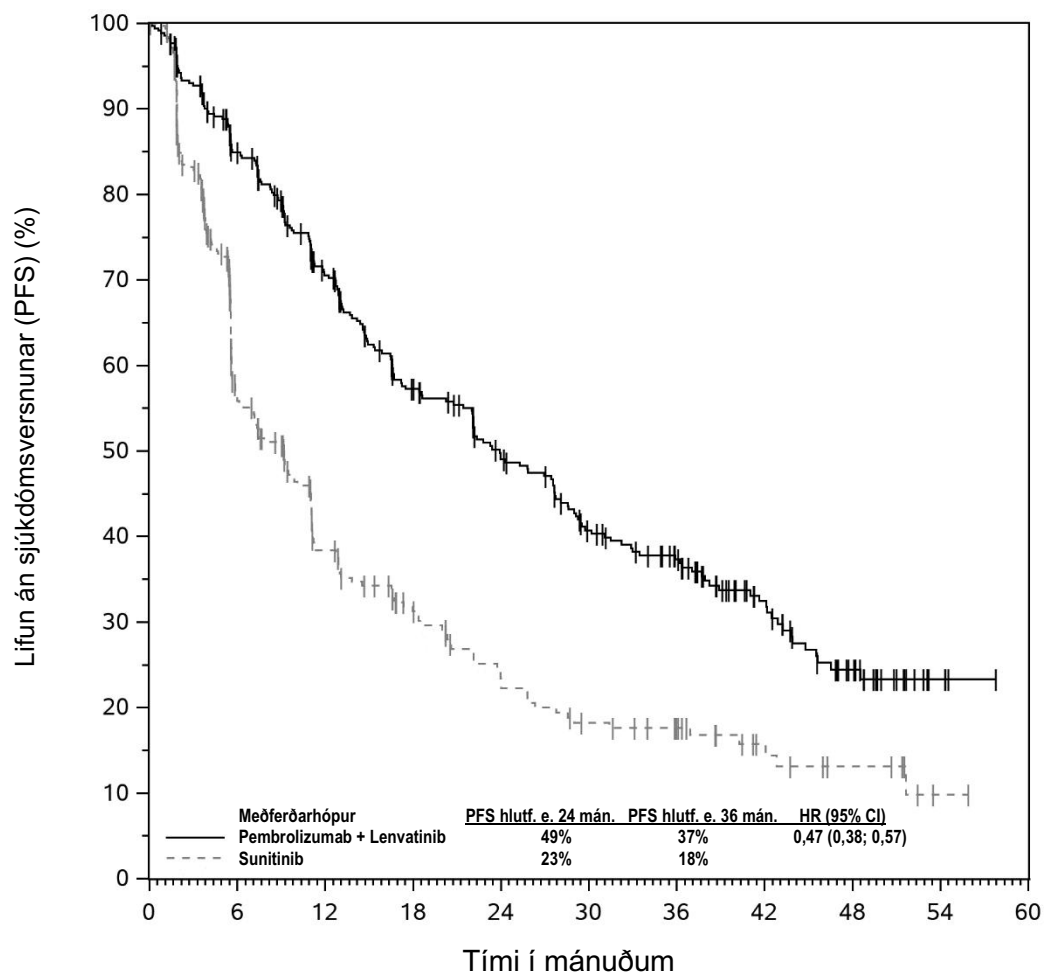
[§] Svörun: Besta hlutlæga svörun staðfest með algjörri svörun eða hlutasvörun

[¶] Tvíhliða nafngildi p-gildis byggt á lagskiptu Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prófi. Í fyrri fyrirframskilgreindu lokagreiningu hlutlægrar svörunartíðni (miðgildi eftirfylgni 17,3 mánuðir) var tölfræðilega marktækum yfirburðum með tilliti til hlutlægrar svörunartíðni náð þegar pembrolizumab ásamt lenvatiníbi var borið saman við sunitinib, (líkindahlutfall: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], p-gildi < 0,0001)

[#] Byggt á Kaplan-Meier mati
NR = ekki náð

Lokagreiningin á heildarlifun var ekki leiðrétt með tilliti til síðari meðferða með 195/357 (54,6%) sjúklingum í sunitinib hópnum og 56/355 (15,8%) sjúklingum í hópnum sem fékk pembrolizumab ásamt lenvatiníbi sem fengu anti-PD-1/PD-L1 meðferð í kjölfarið.

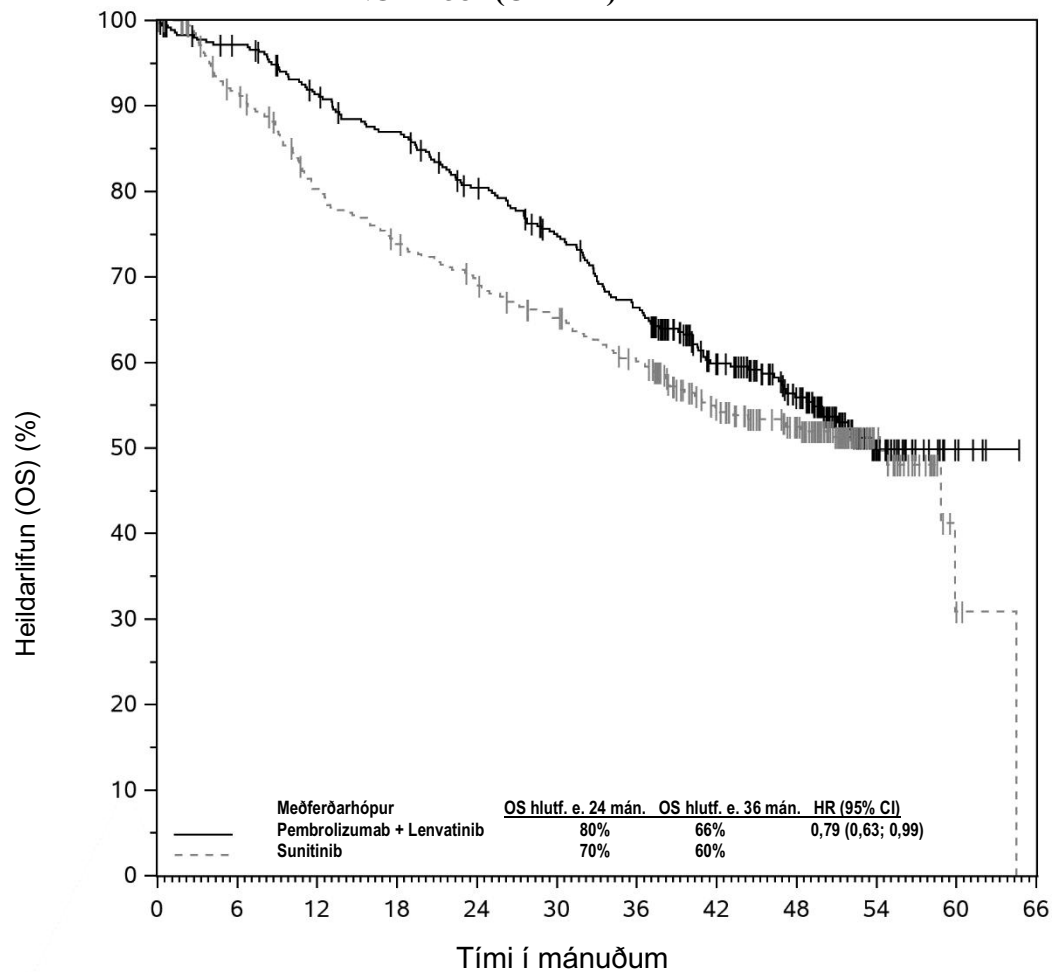
Mynd 34: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-581 (CLEAR)



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 35: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-581 (CLEAR)



Fjöldi í áhættu

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

KEYNOTE-581 (CLEAR) rannsóknin var ekki gerð til þess að meta verkun hjá tilteknum undirhópum.

Greiningar á undirhópum voru gerðar samkvæmt MSKCC hópum eftir horfum.

Í töflu 39 er samantekt á verkunarmælingum samkvæmt MSKCC hópum eftir horfum samkvæmt lokagreiningunni á heildarlífun með miðgildi eftirfylgni 49,4 mánuðir.

Tafla 39: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-581 (CLEAR) samkvæmt MSKCC hópum eftir horfum

	Pembrolizumab + lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + lenvatinib samanborið við sunitinib
	Fjöldi sjúklinga	Fjöldi tilvika	Fjöldi sjúklinga	Fjöldi tilvika	
Lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) samkvæmt BICR*					PFS HR (95% CI)
Hagstæðar (horfur)	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Miðlungshagstæðar	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Slæmar	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Heildarlifun (OS)*					OS HR (95% CI)
Hagstæðar†	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Miðlungshagstæðar	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Slæmar	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

*Miðgildi eftirfylgni: 49,4 mánuðir (lok gagnasöfnunar – 31.júlí 2022)

KEYNOTE-B61: Opin II. stigs rannsókn með stökum armi

Frekari upplýsingar liggja fyrir úr opnu II. stigs rannsókninni KEYNOTE-B61 með stökum armi, þar sem pembrolizumab (400 mg á 6 vikna fresti) var notað ásamt lenvatinibi (20 mg einu sinni á sólarhring) sem fyrstavaðsmeðferð hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem var langt gengið eða með meinvörpum og án vefjagerðar tærfrumukrabbameins (n=158), þ.m.t. 59% totuæxli, 18% litfæluæxli, 4% æxli með litningayfirfærslu, 1% mergæxli, 13% óflokkuð æxli og 6% önnur æxli. Hlutlæg svörunartíðni var 50,6% (95% CI: 42,6; 58,7) og miðgildi svörunarlengdar var 19,5 mánuðir (95% CI: 15,3; NR).

KEYNOTE-564: Samanburðarrannsókn með lyfleysu á viðbótarmeðferð eftir brotnám hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein

Verkun pembrolizumabs sem viðbótarmeðferð við nýrnafrumukrabbameini var rannsökuð í KEYNOTE-564 sem er fjölsetra, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu með 994 sjúklingum í aukinni hættu á endurkomu nýrnafrumukrabbameins, skilgreint sem meðalmikil eða mikil hættu, eða með M1 stöðu án vísbendinga um sjúkdóm (NED). Flokkur meðalmikillar hættu fól í sér: pT2 með 4. stigs eða sarkmeinslík einkenni; pT3, hvaða stig sem er án áhrifa á eitla (N0) eða án fjarmeinvarpa (M0). Flokkur mikillar hættu fól í sér: pT4, hvaða stig sem er með N0 og M0; hvaða pT sem er, hvaða stig sem er með áhrif á eitla og M0. Í M1 NED flokknum voru sjúklingar með meinvörpum sem höfðu gengist undir algjört brotnám frummeinsemda og meinvarpa. Sjúklingar þurftu að hafa gengist undir brotnám nýra að hluta til eða algjört brotnám (og algjört brotnám fastra, einangraðra, mjúkvefja meinvarpa hjá þátttakendum með M1 NED) með neikvæðar skurðbrúnir ≥ 4 vikum fyrir skimun. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein með tærfrumupátt var slembiraðað (1:1) og fengu pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti (n=496) eða lyfleysu (n=498) í allt að 1 ár þar til sjúkdómurinn kom aftur fram eða aukaverkanir urðu óásættanlegar. Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu meinvarpa (M0, M1 NED), og innan M0 hóps, var frekari lagskipting samkvæmt ECOG færniskori (0,1), og landsvæðum (Bandaríkin, utan Bandaríkjanna). Frá slembiröðun fóru sjúklingar í myndgreiningu á 12 vikna fresti fyrstu 2 árin og síðan á 16 vikna fresti frá ári 3 til 5 og síðan árlega á 24 vikna fresti.

Einkenni hjá þessum 994 sjúklingum við upphaf voru: miðgildi aldurs 60 ár (á bilinu: 25 til 84), 33% voru 65 ára eða eldri; 71% karlar og 85% með ECOG færniskor 0 og 15% ECOG færniskor 1. Niútfíu og fjögur prósent voru N0; 83% voru ekki með sarkmeinslík einkenni; 86% voru pT2 með 4. stigs eða sarkmeinslík einkenni eða pT3; 8% voru pT4 eða með áhrif á eitla; og 6% voru M1 NED. Eiginleikar við upphaf og lýðfræðilegir þættir voru yfirleitt sambærilegir hjá pembrolizumab hópnum og lyfleysuhópnum.

Aðalútkomumæling verkunar var lifun án sjúkdóms (DFS) samkvæmt mati rannsakanda. Lykil- aukaútkomumæling var heildarlifun. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til DFS og heildarlifunar hjá sjúklingum sem var slembiraðað í pembrolizumab hópinn samanborið við lyfleysu. Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu þar sem miðgildi eftirfylgni var 23,9 mánuðir, var DFS HR 0,68 (95% CI 0,53; 0,87; p-gildi = 0,0010). Niðurstöður verkunar með miðgildi eftirfylgni 55,8 mánuðir eru teknar saman í töflu 40 og myndum 36 og 37.

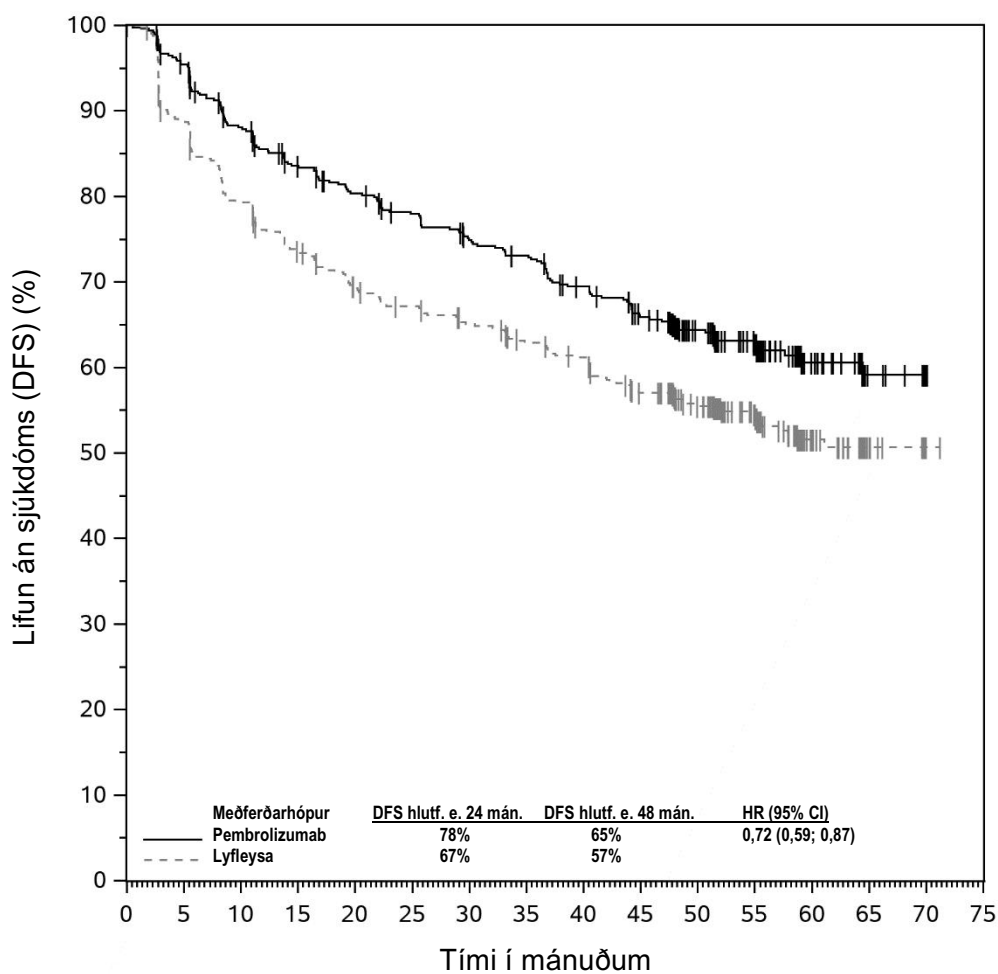
Tafla 40: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-564

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=496	Lyfleysa n=498
Lifun án sjúkdóms		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	174 (35%)	224 (45%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (54,9; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,72 (0,59; 0,87)	
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	55 (11%)	86 (17%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-gildi†	0,0024	

* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi
NR = náðist ekki

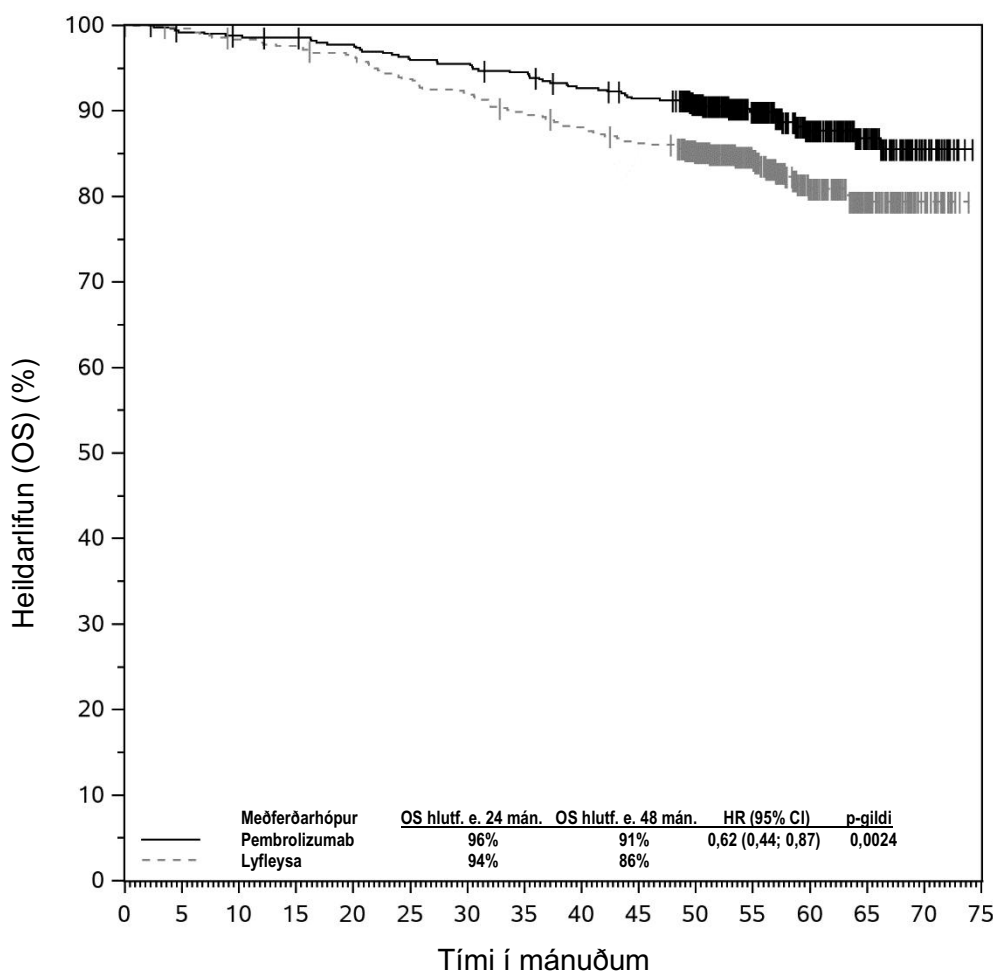
Mynd 36: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdóms eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-564 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu
 Pembrolizumab
 Lyfleysa

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

Mynd 37: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-564 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



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

MSI-H eða dMMR krabbamein

Krabbamein í ristli eða endaparmi

KEYNOTE-177: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með MSI-H eða MMR-óvirkni sem hafa ekki fengið meðferð áður þegar um meinvörp er að ræða

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-177 sem er fjölsetra, slembuð, opin rannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum með MSI-H eða MMR-óvirkni. MSI eða MMR (mispörunarviðgerð (mismatch repair)) ástand æxlis var ákvarðað staðbundið með keðjuþjölliðun DNA (PCR (polymerase chain reaction)) eða IHC. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina.

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) og fengu pembrolizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti eða eftirfarandi krabbameinslyf í bláæð á 2 vikna fresti, samkvæmt vali rannsóknarlæknis:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin og fluorouracil (FU)) eða mFOLFOX6 ásamt annaðhvort bevacizumabi eða cetuximabi: Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (eða levoleucovorin 200 mg/m²) og FU 400 mg/m² stakan skammt á degi 1, síðan FU 2.400 mg/m² á 46-48 klst. Bevacizumab 5 mg/kg líkamsþyngdar á degi 1 eða cetuximab 400 mg/m² í fyrsta innrennsli, síðan 250 mg/m² vikulega.

- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin og FU) eða FOLFIRI ásamt annaðhvort bevacizumabi eða cetuximabi: Irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (eða levoleucovorin 200 mg/m²) og FU 400 mg/m² stakan skammt á degi 1, síðan FU 2.400 mg/m² á 46-48 klst. Bevacizumab 5 mg/kg líkamsþyngdar á degi 1 eða cetuximab 400 mg/m² í fyrsta innrennsli, síðan 250 mg/m² vikulega.

Meðferð með pembrolizumabi hélt áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt RECIST v1.1 ákvarðað af rannsóknalækni eða óásættanlegar eitruverkanir komu fram. Sjúklingar sem fengu pembrolizumab án þess að sjúkdómur ágerðist gátu haldið áfram meðferð í allt að 24 mánuði. Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti. Sjúklingar sem fengu krabbameinslyfjameðferð samkvæmt slembivali var boðið pembrolizumab þegar sjúkdómur ágerðist.

Alls var 307 sjúklingum slembiraðað og fengu pembrolizumab (n=153) eða krabbameinslyfjameðferð (n=154). Eiginleikar þessara sjúklinga við upphaf voru: miðgildi aldurs 63 ár (á bilinu: 24 til 93), 47% voru 65 ára eða eldri; 50% voru karlar; 75% hvítir og 16% asískir; 52% voru með ECOG færnis skor 0 og 48% með ECOG færnis skor 1. Staða stökkbreytinga: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Af 143 sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð fengu 56% mFOLFOX6 með eða án bevacizumabs eða cetuximabs og 44% fengu FOLFIRI með eða án bevacizumabs eða cetuximabs.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 og heildarlifun. Aukaútkomumæling verkunar var hlutlæg svörunartíðni (objective response rate (ORR)) og lengd svörunar. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,60; 95% CI 0,45, 0,80; p-gildi 0,0002) hjá sjúklingum sem slembiraðað var í pembrolizumabhópin samanborið við krabbameinslyfjameðferð við fyrirfram skilgreinda lokagreiningu fyrir lifun án sjúkdómsversnunar. Ekki var fyrir hendi tölfræðilega marktækur munur á pembrolizumabi og krabbameinslyfjameðferð í endanlegri greiningu á heildarlifun þar sem 60% af þeim sjúklingum sem samkvæmt slembivali höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð höfðu víxlað yfir og fengið and-PD-1/PD-L1 meðferðir þar með talið pembrolizumab. Í töflu 41 er yfirlit yfir lykilútkomumælingar og myndir 38 og 39 sýna Kaplan-Meier gróf fyrir uppfærða lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun byggt á lokagreiningunni þar sem miðgildi eftirfylgni er 38,1 mánuður (á bilinu: 0,2 til 58,7 mánuðir).

Tafla 41: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-177

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=153	Krabbameinslyfjameðferð n=154
Lifun án sjúkdómsversnunar*		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	86 (56%)	117 (76%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-gildi [‡]	0,0001	
OS[§]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	62 (41%)	78 (51%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-gildi [§]	0,0359	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR % (95% CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Algjör svörun	13%	4%
Hlutasvörun	32%	29%
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 24 mánuði [¶]	84%	34%

* Með viðbótar 12 mánaða eftirfylgni eftir fyrirfram skilgreinda lokagreiningu fyrir lifun án sjúkdómsversnunar

[†] Byggt á Cox aðhvarfslíkani

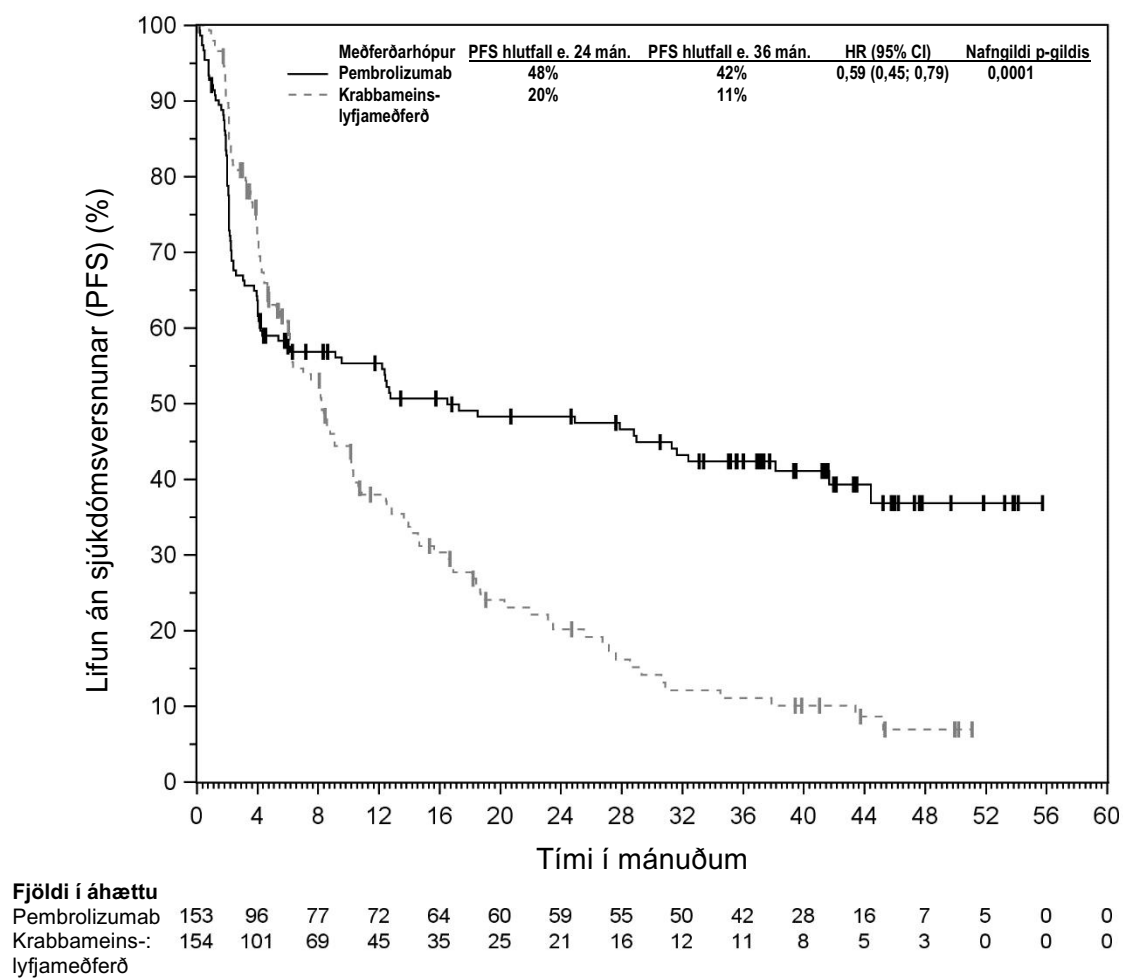
[‡] p-gildi er nafngildi

[§] Ekki tölfraðilega marktækt eftir aðlögun fyrir margfaldan samanburð

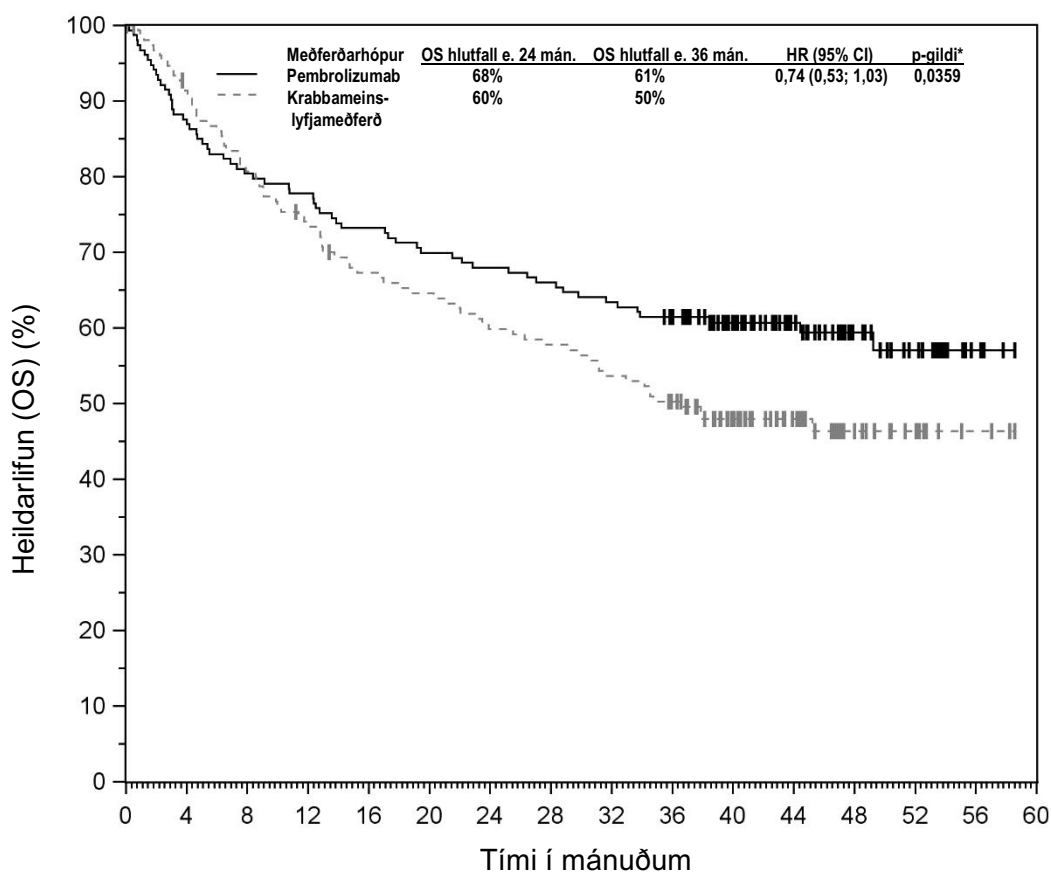
[¶] Byggt á Kaplan-Meier mati

NR = ekki náð

Mynd 38: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-177 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 39: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-177 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu

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

* Ekki tölfraðilega marktækt eftir aðlögun fyrir margfaldan samanburð

KEYNOTE-164: Opin rannsókn hjá sjúklingum með MSI-H eða dMMR krabbamein í ristli eða endaparmi, óskurðtækt eða með meinvörpum, sem hafa fengið meðferð áður

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-164 sem er fjölsetra, óslembuð, opin, fjölhópa 2. stigs rannsókn með sjúklingum með MSI-H eða dMMR krabbamein í ristli eða endaparmi, óskurðtækt eða með meinvörpum, sem ágerðist eftir fyrri meðferð sem byggist á flúorópýrímídíni í samsetningu með irinotecani og/eða oxaliplatíni.

Sjúklingar fengu 200 mg pembrolizumab á 3 vikna fresti þar til óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða sjúkdómur ágerðist. Klínískt stöðugir sjúklingar með fyrstu vísbendingar um sjúkdómsversnun fengu að halda meðferð áfram þar til sjúkdómsversnun hafði verið staðfest. Sjúklingar án sjúkdómsversnunar fengu meðferð í allt að 24 mánuði (allt að 35 lotur). Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti.

Upphafseinkenni hjá 124 sjúklingum sem skráðir voru í KEYNOTE-164 voru: miðgildi aldurs 56 ár (35% voru 65 ára eða eldri); 56% voru karlar; 68% hvítir, 27% asískir; 41% voru með ECOG færnis skor 0 og 59% með ECOG færnis skor 1. Tólf prósent sjúklinga voru með BRAF stökkbreytingar og 36% voru með RAS stökkbreytingar; hjá 39% var staða BRAF óviss og hjá 34% var staða RAS óviss. Níutíu og sjö prósent sjúklinga voru með M1 sjúkdóm og 3% með M0 sjúkdóm (staðbundinn, langt genginn, óskurðtækur). Sjötíu og sex prósent sjúklinga höfðu áður fengið 2 eða fleiri mismunandi meðferðir.

Aðalútkomumælingar verkunar voru hlutlæg svörunartíðni metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Aukaútkomumælingar verkunar voru lengd svörunar, lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun.

Miðgildi eftirfylgni í mánuðum var 37,3 (á bilinu: 0,1 til 65,2). Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 42.

Tafla 42: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-164

Endapunktur	n=124
Hlutlæg svörunartíðni*	
ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)
Algjör svörun	10%
Hlutasvörun	24%
Lengd svörunar*	
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	NR (4,4; 58,5+)
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 36 mánuði [#]	92%

* Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

+ Gefur til kynna að enginn virkur sjúkdómur sé til staðar við síðasta sjúkdómsmat
NR = ekki náð

Hlutlæg svörun kom fram óháð BRAF eða RAS stökkbreytingum.

Krabbamein sem ekki er í ristli eða endaparmi

KEYNOTE-158: Opin rannsókn hjá sjúklingum með MSI-H eða dMMR krabbamein í legslímu, maga, smáþörmum eða í gallvegi, óskurðtækt eða með meinvörpum, sem höfðu fengið meðferð áður

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð hjá 377 sjúklingum með MSI-H eða dMMR æxli, önnur en í ristli eða endaparmi, óskurðtækt eða með meinvörpum í fjölsetra, óslembaðri, opinni 2. stigs rannsókn (KEYNOTE-158) hjá sjúklingum með krabbamein í legslímu, maga, smáþörmum eða gallvegi. MSI-eða MMR-staða æxla var ákvörðuð fyrirfram, MSI æxli með keðjuþjöliliðun DNA (PCR) og MMR æxli með mótefnalitun vefja (IHC).

Sjúklingar fengu 200 mg pembrolizumab á 3 vikna fresti þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómur ágerðist. Klínískt stöðugir sjúklingar með fyrstu vísbendingar um sjúkdómsversnun fengu að halda meðferð áfram þar til sjúkdómsversnun hafði verið staðfest. Sjúklingar án sjúkdómsversnunar fengu meðferð í allt að 24 mánuði (allt að 35 lotur). Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti fyrsta árið, síðan á 12 vikna fresti.

Upphafseinkenni hjá 83 sjúklingum með legslímukrabbamein voru: miðgildi aldurs 64 ár (á bilinu: 42 til 86), 46% 65 ára eða eldri; 84% voru hvítir, 6% asískir og 4% svartir; og ECOG færnis skor 0 (46%) og 1 (54%). Niutíu og átta prósent sjúklinga voru með M1 sjúkdóm og 2% með M0 sjúkdóm. Fjörutíu og sjö prósent sjúklinganna höfðu áður fengið 2 eða fleiri mismunandi meðferðir.

Upphafseinkenni hjá 67 sjúklingi með magakrabbamein voru: miðgildi aldurs 68 ár (á bilinu: 41 til 89); 61% 65 ára eða eldri; 64% voru karlar, 61% hvítir, 25% asískir; og ECOG færnis skor 0 (43%) og 1 (57%). Allir sjúklingarnir voru með M1 sjúkdóm. Fjörutíu og fimm prósent sjúklinganna höfðu áður fengið 2 eða fleiri mismunandi meðferðir.

Upphafseinkenni 33 sjúklinga með krabbamein í smáþörmum voru: miðgildi aldurs 60 ár (á bilinu: 21 til 78); 39% 65 ára eða eldri; 58% voru karlar, 85% hvítir, 9% asískir; og ECOG færnis skor 0 (52%) og 1 (48%). Niutíu og sjö prósent sjúklinga voru með M1 sjúkdóm og 3% M0 sjúkdóm. Þrjátíu og þrjú prósent sjúklinga höfðu áður fengið 2 eða fleiri mismunandi meðferðir. Allir sjúklingarnir voru með kirtilkrabbamein samkvæmt vefjagerð æxlis.

Upphafseinkenni 22 sjúklinga með krabbamein í gallvegi voru: miðgildi aldurs 61 ár (á bilinu: 40 til 77); 41% voru 65 ára eða eldri; 73% voru karlar, 91% hvítir, 9% asískir; ECOG færnis skor 0 (45%) og 1 (55%); og 82% voru með M1 sjúkdóm og 18% með M0 sjúkdóm. Fjörutíu og eitt prósent sjúklinganna höfðu áður fengið 2 eða fleiri mismunandi meðferðir.

Aðalútkomumælingar verkunar voru hlutlæg svörunartíðni metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Aukaútkomumæling verkunar var lengd svörunar, lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun. Miðgildi eftirfylgni í mánuðum var 53,5 (á bilinu: 1,5 til 99,4) fyrir legslímukrabbamein, 12,9 (á bilinu: 1,0 til 102,6) fyrir magakrabbamein, 39,4 (á bilinu 4,2 til 103,0) fyrir krabbamein í smáþörmum og 19,4 (á bilinu: 1,1 til 97,1) fyrir krabbamein í gallvegi. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 43.

Tafla 43: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-158

Endapunktur	Legslíma n=83	Magi [¶] n=65	Smáþarmar [¶] n=32	Gallvegur n=22
Hlutlæg svörunartíðni*				
ORR % (95% CI)	52% (40,6; 62,9)	40% (28,0; 52,9)	63% (43,7; 78,9)	45% (24,4; 67,8)
Algjör svörun	18%	18%	19%	14%
Hlutasvörun	34%	22%	44%	32%
Lengd svörunar*				
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	NR (2,9; 91,9+)	NR (1,9+; 96,1+)	NR (3,7+; 91,4+)	NR (6,2; 92,1+)
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 12 mánuði [#]	86%	88%	87%	90%
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 60 mánuði [#]	64%	72%	72%	50%

* Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

+ Gefur til kynna að enginn virkur sjúkdómur sé til staðar við síðasta sjúkdómsmat

NR = ekki náð

[¶] Greiningarþýði m.t.t. verkunar samanstendur af þátttakendum sem voru skráðir í þýðið sem innihélt „Alla þátttakendur sem fengu meðferð“ (APaT) a.m.k. 26 vikum fyrir lok gagnasöfnunar

Krabbamein í vélinda

KEYNOTE-590: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með krabbamein í vélinda sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð var rannsökuð í KEYNOTE-590, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með krabbamein í vélinda sem er staðbundið langt gengið, óskurðtækt eða með meinvörpum eða krabbamein á mótum maga og vélinda (Siewert tegund I). Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm, sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar eða sjúklingar með þekkt HER2 jákvætt kirtilkrabbamein á mótum vélinda og maga voru útilokaðir úr rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir vefjagerð æxlis (flöguþekjukrabbamein samanborið við kirtilkrabbamein), landsvæðum (Asía samanborið við önnur landsvæði) og ECOG færnisforði (0 eða 1).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan af eftirfarandi meðferðarhópum:

- Pembrolizumab 200 mg á degi 1 í hverri þriggja vikna lotu ásamt cisplatíni 80 mg/m² í bláæð á degi 1 í hverri þriggja vikna lotu í allt að sex lotur og 5-FU 800 mg/m² í bláæð á sólarhring á degi 1 til 5 í hverri þriggja vikna lotu eða samkvæmt hefðbundum starfsháttum við gjöf 5-FU.
- Lyfleysa á degi 1 í hverri þriggja vikna lotu ásamt cisplatíni 80 mg/m² í bláæð á degi 1 í hverri þriggja vikna lotu í allt að sex lotur og 5-FU 800 mg/m² í bláæð á sólarhring á degi 1 til 5 í hverri þriggja vikna lotu eða samkvæmt hefðbundum starfsháttum við gjöf 5-FU.

Meðferð með pembrolizumabi eða krabbameinslyfjameðferð hélt áfram þar til óásættanlegar eitruverkanir komu fram eða sjúkdómurinn ágerðist eða að hámarki í 24 mánuði. Sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pembrolizumab var leyft að halda áfram eftir að sjúkdómur ágerðist fyrst samkvæmt RECIST v1.1 ef þeir voru klínískt stöðugir, þar til fyrsta vísbending samkvæmt myndgreiningu um að sjúkdómur væri að versna var staðfest að minnsta kosti 4 vikum síðar með annarri myndatöku. Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti.

Af 749 sjúklingum í KEYNOTE-590, höfðu 383 (51%) æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 10 byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi. Einkenni þessara 383 sjúklinga við upphaf rannsóknar voru: miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu: 28 til 89), 41% voru 65 ára eða eldri; 82% karlar; 34% hvítir og 56% asískir; 43% með ECOG færnis skor 0 og 57% með ECOG færnis skor 1. Níutíu og þrjú prósent voru með M1 sjúkdóm. Sjötíu og fimm prósent var með flöguþekjukrabbamein sem vefjagerð æxlis og 25% var með kirtilkrabbamein.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun (OS) og lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) metið af rannsakanda samkvæmt RECIST 1.1 samkvæmt vefjagerð flöguþekjukrabbameins, CPS ≥ 10 , og hjá öllum sjúklingum. Rannsóknin sýnir tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar hjá öllum fyrirframskilgreindum þátttakendum í rannsókninni. Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð, samanborið við krabbameinslyfjameðferð var hættuhlutfall heildarlifunar 0,73 (95% CI 0,62-0,86) og hættuhlutfall lifunar án sjúkdómsversnunar var 0,65 (95% CI 0,55-0,76). Aukaútkomumælingar verkunar voru hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lengd svörunar, metið af rannsakanda samkvæmt RECIST 1.1. Í töflu 44 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar úr fyrirframskilgreindri greiningu hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 10 í KEYNOTE-590 sem var gerð með 13,5 mánaða eftirfylgni (miðgildi) (á bilinu: 0,5 til 32,7 mánuðir). Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun og fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eru sýnd á myndum 40 og 41.

Tafla 44: Niðurstöður verkunar fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð í KEYNOTE-590 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10)

Endapunktur	pembrolizumab cisplatin krabbameinslyfjameðferð 5-FU n=186	Hefðbundin meðferð* n=197
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mánuðir, miðgildi [†] (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Hættuhlutfall [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-gildi [§]	< 0,0001	
Lifun án sjúkdómsversnunar[¶]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mánuðir, miðgildi [†] (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Hættuhlutfall [‡] (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-gildi [§]	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni[¶]		
ORR [§] % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Algjör svörun	5,9%	2,5%
Hlutasvörun	45,2%	24,4%
p-gildi [#]	< 0,0001	
Lengd svörunar^{¶,b}		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir [†]	80,2%	47,7%
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir [†]	43,7%	23,2%
% með lengd svörunar ≥ 18 mánuðir [†]	33,4%	10,4%

* Cisplatin og 5-FU

[†] Byggt á Kaplan-Meier mati

[‡] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[§] Einhliða p-gildi byggt á log-röðunar prófi lagskipt eftir landsvæðum (Asía samanborið við aðra heimshluta) og vefjagerð æxlis (kirtilkrabbamein samanborið við flöguþekjukrabbamein) og ECOG færniskori (0 eða 1)

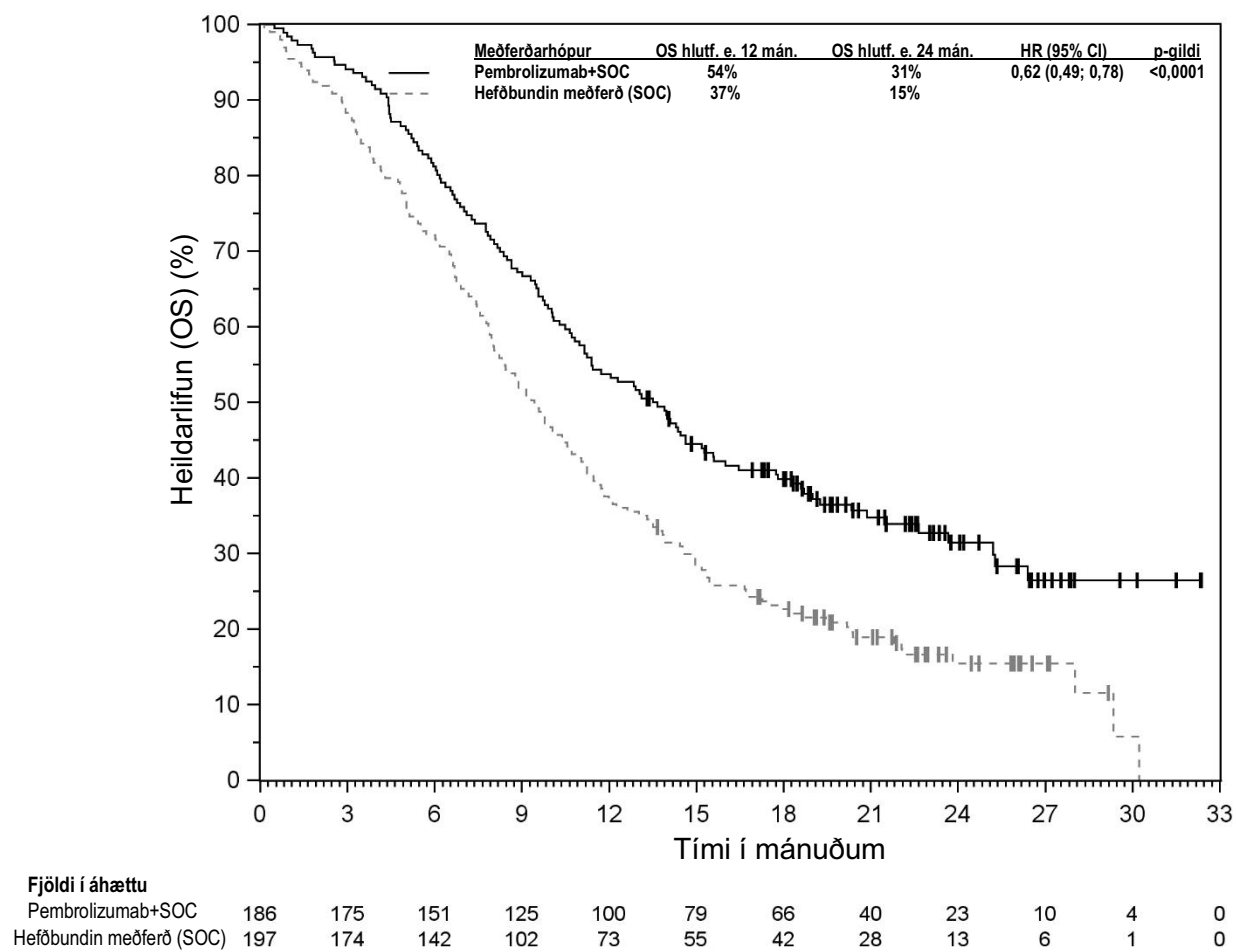
[¶] Metið af rannsakanda samkvæmt RECIST 1.1

[#] Einhliða p-gildi fyrir prófun. H0: munur í % = 0 samanborið við H1: munur í % > 0

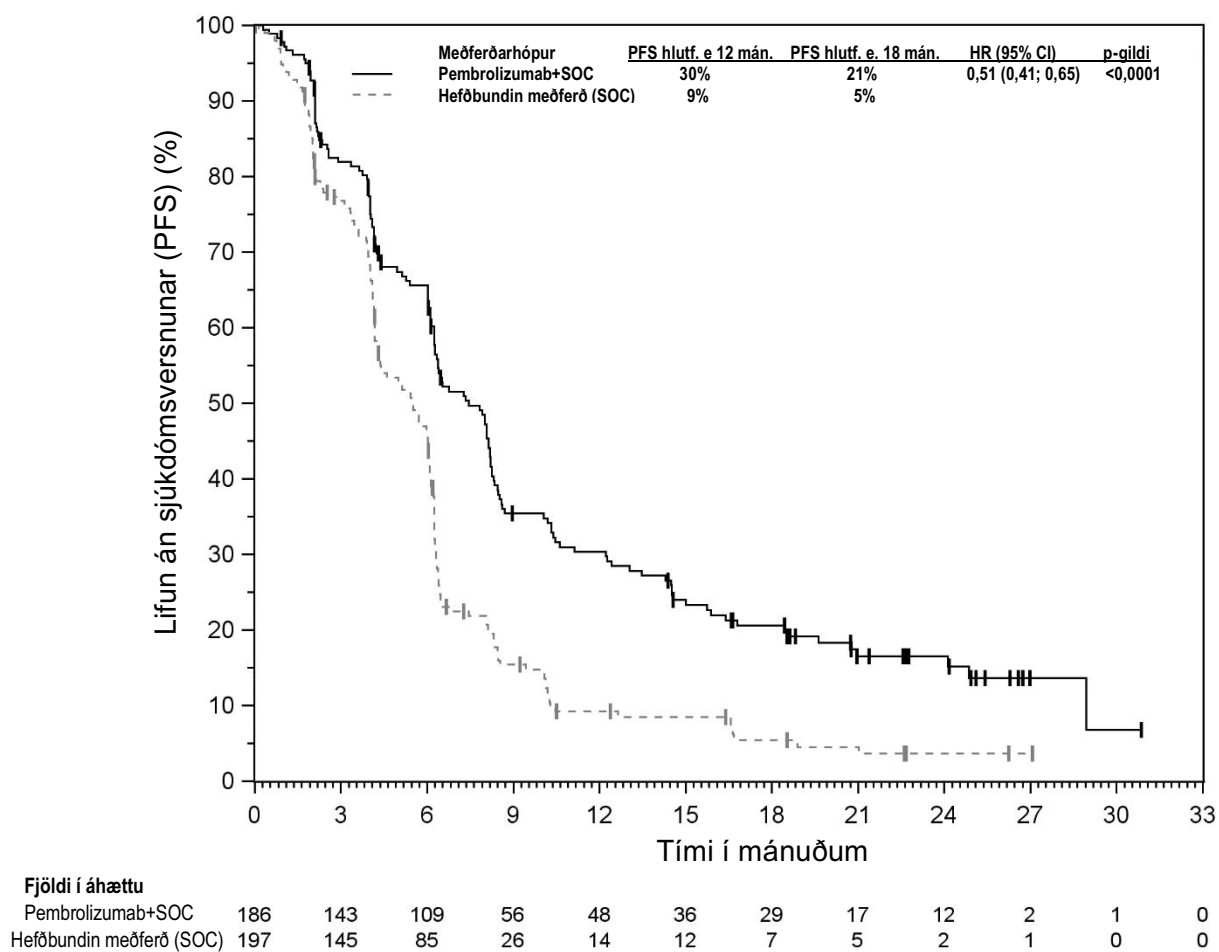
^b Besta hlutlæga svörun sem staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

Alls voru 32 sjúklingar ≥ 75 ára með PD-L1 CPS ≥ 10 skráðir í KEYNOTE-590 (18 sem fengu samsetta meðferð með pembrolizumabi og 14 í samanburðarhópnum). Upplýsingar um verkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð eru of takmarkaðar hjá þessum sjúklingahópi.

Mynd 40: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhóp í KEYNOTE-590 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10)



Mynd 41: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar eftir meðferðarhóp í KEYNOTE-590 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10)



Þríneikvætt brjóstakrabbamein

KEYNOTE-522: Samanburðarrannsókn á formeðferð og viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið, bólgumyndandi eða þríneikvætt brjóstakrabbamein á frumstigi með mikla hættu á endurkomu

Verkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð sem formeðferð og síðar viðbótarmeðferð sem einlyfjameðferð eftir skurðaðgerð var rannsökuð í slembuðu, tvíblindu, fjölsetra samanburðarrannsókninni með lyfleysu, KEYNOTE-522. Í tilfellum sem það átti við fengu sjúklingar geislameðferð sem viðbótarmeðferð, áður eða samhliða viðbótarmeðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu. Lykilviðmið fyrir þátttöku í rannsókninni var staðbundið langt gengið, bólgumyndandi eða þríneikvætt brjóstakrabbamein á frumstigi með mikla hættu á endurkomu (stærð æxlis > 1 cm en ≤ 2 cm í þvermál með áhrif á eitla eða stærð æxlis > 2 cm í þvermál óháð áhrifum á eitla), óháð PD-L1 tjáningu æxlis. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm sem þarfnast altækrar meðferðar innan 2 ára fyrir meðferð eða sjúkdóm sem þarfnast ónæmisbælandi meðferðar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slembiröðunin var lagskipt eftir ástandi eitla (jákvætt á móti neikvæðu), stærð æxlis (T1/T2 á móti T3/T4) og vali á carboplatini (skammtur á 3 vikna fresti á móti vikulegum skammti). Sjúklingum var slembiraðað (2:1) til að fá annaðhvort pembrolizumab eða lyfleysu með innrennsli í bláæð:

- Fjórar lotur af formeðferð með pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti eða lyfleysu á degi 1 í lotu 1-4 meðferðaráætlunarinnar ásamt:
 - Carboplatin
 - AUC 5 mg/ml/mín. á 3 vikna fresti á degi 1 í lotum 1-4 meðferðaráætlunarinnar
eða AUC 1,5 mg/ml/mín. vikulega á degi 1, 8 og 15 í lotum 1-4 meðferðaráætlunarinnar **og**
 - Paclitaxel 80 mg/m² vikulega á degi 1, 8 og 15 í lotum 1-4 meðferðaráætlunarinnar
- Fylgt eftir með fjórum viðbótarlotum af formeðferð með pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti eða lyfleysu á degi 1 í lotum 5-8 meðferðaráætlunarinnar ásamt:
 - Doxorubicin 60 mg/m² **eða** epirubicin 90 mg/m² á 3 vikna fresti á degi 1 í lotum 5-8 meðferðaráætlunarinnar **og**
 - Cyclophosphamid 600 mg/m² á 3 vikna fresti á degi 1 í lotum 5-8 meðferðaráætlunarinnar
- Skurðaðgerð var fylgt eftir með 9 lotum af viðbótarmeðferð af pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti eða lyfleysu.

Meðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu var viðhaldið til lok meðferðar (17 lotur), versnunar sjúkdóms sem útilokar lækningu skurðaðgerð, sjúkdómur tekur sig upp aftur meðan á viðbótarmeðferð stendur eða óásætlanlegar eiturvekningar.

Samtals var 1.174 sjúklingum slembiraðað. Einkenni rannsóknarþýðisins voru: miðgildi aldurs var 49 ár (bil: 22 til 80); 11% 65 ára eða eldri; 99,9% konur; 64% hvítir; 20% asískir, 5% svartir og 2% af uppruna frumbyggja Ameríku eða Alaska (American Indian eða Alaska Native); ECOG færnis skor 0 (87%) og 1 (13%); 56% á forbreytingaskeiði og 44% eftir breytingaskeiði; 7% með frumkomið æxli 1 (T1), 68% T2, 19% T3 og 7% T4; 49% með áhrif á eitla 0 (N0), 40% N1, 11% N2 og 0,2% N3; 1,4% sjúklinga voru með bólgumyndandi brjóstakrabbamein; 75% sjúklinga voru á stigi II og 25% á stigi III.

Aðalniðurstöður verkunar voru tvíþættar, meinafræðilegt heildarsvörunarhlutfall (pCR hlutfall) og lifun án tilvika. Meinafræðileg heildarsvörun var skilgreind sem fjarvera ífarandi krabbameins í brjósti og eitlum (ypT0/Tis ypN0) samkvæmt blinduðu mati meinafræðings á staðnum við lækningu skurðaðgerð. Lifun án tilvika var skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að fyrsta tilviki einhverra eftirtalinna atvika: versnun sjúkdóms sem útilokar lækningu skurðaðgerð, staðbundin endurkoma sjúkdóms eða endurkoma á nýjum stað, nýtt frumkomið krabbamein eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er. Aukaútkomumæling verkunar var heildarlifun.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til munar á meinafræðilegu heildarsvörunarhlutfalli í fyrirframskilgreindu aðalgreiningunni (n=602), þar sem meinafræðilegt heildarsvörunarhlutfall var 64,8% (95% CI: 59,9%, 69,5%) hjá hópnum sem fékk pembrolizumab og 51,2% (95% CI: 44,1%, 58,3%) hjá lyfleysuhópnum, með mun milli meðferða 13,6 % (95% CI: 5,4%, 21,8%; p-gildi 0,00055). Rannsóknin sýndi einnig fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til lifunar án tilvika í fyrirframskilgreindu milligreiningunni (miðgildi eftirfylgni hjá öllum sjúklingum var 37,8 mánuðir (bil: 2,7-48,0 mánuðir), hættuhlutfall = 0,63 (95% CI: 0,48, 0,82; p-gildi 0,00031)). Við miðgildi eftirfylgni hjá öllum sjúklingum í 73,1 mánuð (bil: 2,7-83,9 mánuðir), sýndi rannsóknin einnig fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til heildarlifunar.

Niðurstöður úr fyrirframskilgreindu endanlegu greiningunni á meinafræðilegri heildarsvörun (n=1002) og lykilútkomumælingum verkunar úr fyrirframskilgreindu milligreiningunni á lifun án tilvika og heildarlifun við miðgildi eftirfylgni hjá öllum sjúklingum í 73,1 mánuð (bil: 2,7-83,9 mánuðir), eru teknar saman í töflu 45. Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án tilvika og heildarlifun eru sýnd á myndum 42 og 43.

Tafla 45: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-522

Endapunktur	Pembrolizumab með krabbameinslyfjameðferð / pembrolizumab	Lyfleysa með krabbameinslyfjameðferð / lyfleysa
Meinafræðileg heildarsvörun (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Fjöldi sjúklinga með meinafræðilega heildarsvörun	428	182
Meinafræðilegt heildarsvörunarhlutfall (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Munur milli meðferða (%), mat (95% CI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-gildi‡	0,00221	
Lifun án tilvika	n=784	n=390
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	159 (20,3%)	114 (29,2%)
Hættuhlutfall (95% CI)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
Heildarlifun^p	n=784	n=390
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	115 (14,7%)	85 (21,8%)
Hættuhlutfall (95% CI)¶	0,66 (0,50; 0,87)	
p-gildi [#]	0,00150	

* Byggt á fyrirframskilgreindri endanlegri greiningu á meinafræðilegri heildarsvörun (samanborið við marktæktarkröfu 0,0028)

† Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen lagskipt eftir ástandi eitla, stærð æxlis og carboplatini samkvæmt vali

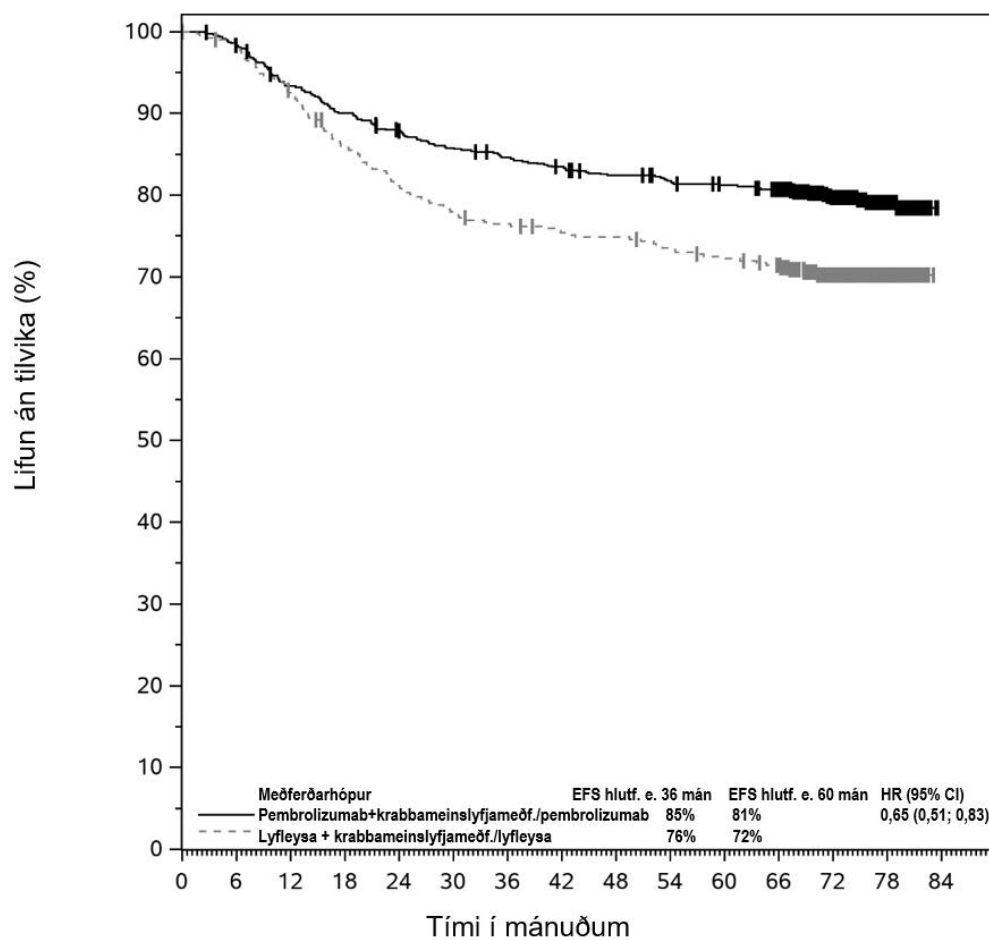
‡ Einhliða p-gildi fyrir prófun. H0: munur í % = 0 samanborið við H1: munur í % > 0

¶ Byggt á Cox aðhvarfslíkani var Efron-aðferðin notuð við jöfn atvik (tie handling) þar sem meðferð var skýribreyta lagskipt eftir ástandi eitla, stærð æxlis og carboplatini samkvæmt vali

^p Byggt á fyrirframskilgreindri milligreiningu á heildarlifun (samanborið við marktæktarkröfu 0,00503)

[#] Einhliða p-gildi byggt á log-röðunar prófi lagskipt eftir ástandi eitla, stærð æxlis og carboplatini samkvæmt vali

Mynd 42: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án tilvika eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-522 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu

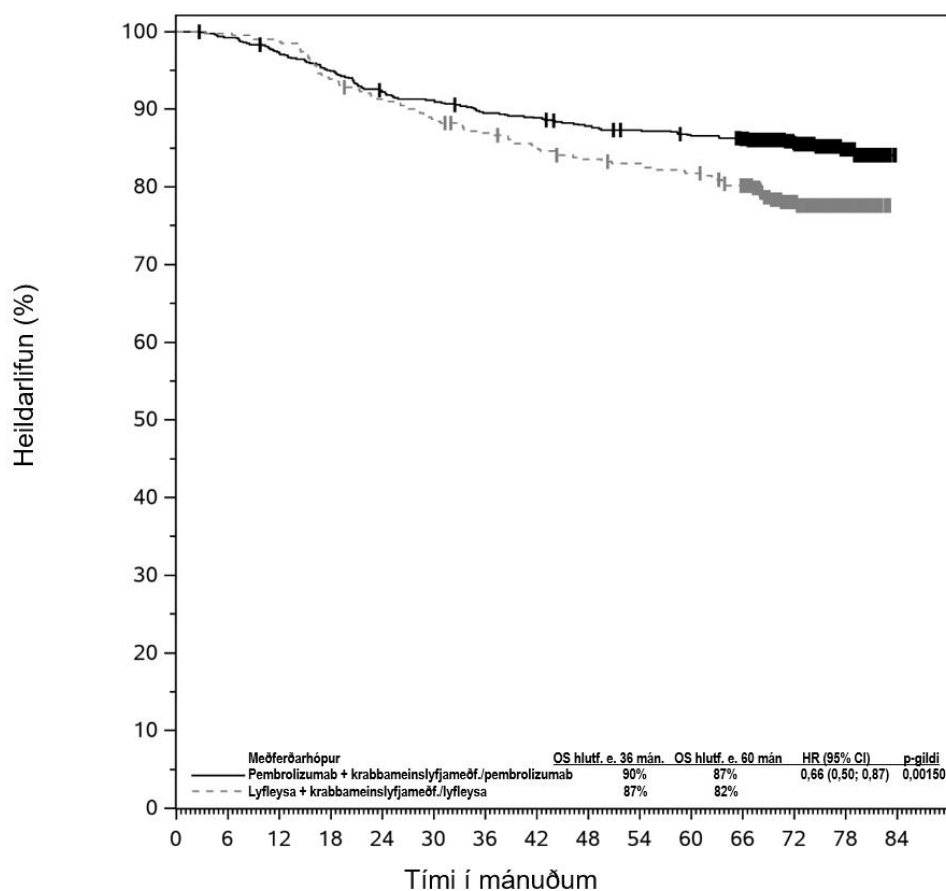
Pembrolizumab +

krabbameinslyfjameðf./pembrolizumab

Lyfleysa + krabbameinslyfjameðf./lyfleysa

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

Mynd 43: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-522 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu

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

KEYNOTE-355: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með þríneikvætt brjóstakrabbamein sem ekki hafa áður fengið meðferð við meinvörpum

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með paclitaxeli, nab-paclitaxeli eða gemcitabini og carboplatini var rannsökuð í KEYNOTE-355, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu. Lykilviðmið fyrir þátttöku í rannsókninni voru þríneikvætt brjóstakrabbamein sem var staðbundið, endurkomið og óskurðtækt eða með meinvörpum, óháð PD-L1 æxlistjáningu og engin fyrri krabbameinslyfjameðferð eftir að sjúkdómur var langt genginn. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar innan 2 ára fyrir meðferðina eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir. Slembiröðun var lagskipt eftir krabbameinslyfjameðferð (paclitaxel eða nab-paclitaxel samanborið við gemcitabin og carboplatin), PD-L1 æxlistjáningu (CPS $\geq$ 1 eða CPS < 1) og fyrri meðferð með krabbameinslyfjum úr sama flokki sem formeðferð (já eða nei). Sjúklingum var slembiraðað (2:1) og fengu aðra hvora eftirfarandi meðferða með innrennsli í bláæð:

- Pembrolizumab 200 mg á degi 1 á 3 vikna fresti ásamt nab-paclitaxeli 100 mg/m² á degi 1, 8 og 15 á 28 daga fresti eða paclitaxel 90 mg/m² á degi 1, 8 og 15 á 28 daga fresti eða gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC 2 mg/ml/mín. á degi 1 og 8 á 21 dags fresti.
- Lyfleysa á degi 1 á 3 vikna fresti ásamt nab-paclitaxeli 100 mg/m² á degi 1, 8 og 15 á 28 daga fresti eða paclitaxel 90 mg/m² á degi 1, 8 og 15 á 28 daga fresti eða gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC 2 mg/ml/mín. á degi 1 og 8 á 21 dags fresti.

Meðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu, hvort tveggja ásamt krabbameinslyfjameðferð, var haldið áfram þar til sjúkdómsversnun varð samkvæmt RECIST 1.1 að mati rannsóknarlæknisins, fram komu

óásættanlegar eiturveirverkanir eða að hámarki í 24 mánuði. Hægt var að halda áfram krabbameinslyfjameðferð á hefðbundinn hátt. Gjöf pembrolizumabs var leyfð fram yfir RECIST skilgreinda sjúkdómsversnun ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og rannsóknarlæknir taldi að klínískur ávinningur væri af meðferðinni. Ástand æxlis var metið í viku 8, 16, og 24, síðan á 9 vikna fresti fyrsta árið og eftir það á 12 vikna fresti.

Af 847 slembiröðuðum sjúklingum í KEYNOTE-355 voru 636 (75%) með æxli sem tjáðu PD-L1 með $\text{CPS} \geq 1$ og 323 (38%) voru með æxli sem tjáðu PD-L1 með $\text{CPS} \geq 10$ byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi. Einkenni þessara 323 sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 með $\text{CPS} \geq 10$ við upphaf rannsóknar voru: miðgildi aldurs 53 ár (á bilinu: 22 til 83); 20% 65 ára og eldri; 100% konur; 69% hvítir, 20% asískir og 5% svartir; ECOG færnikor 0 (61%) og 1 (39%); 67% höfðu gengið í gegnum tíðahvörf; 3% voru með sögu um meinvörp í heila og 20% höfðu átt sjúkdómslaust tímabil sem var < 12 mánuðir.

Aðalniðurstöður verkunar voru tvíþættar, lifun án sjúkdómsversnunar metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 og heildarlifun. Aukaniðurstöður verkunar voru ORR og lengd svörunar metin með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Við fyrirfram tilgreinda milligreiningu sýndi rannsóknin tölfraðilega marktæka breytingu til batnaðar fyrir lifun án sjúkdómsversnunar (HR 0,65; 95% CI 0,49; 0,86; p-gildi 0,0012) og fyrir heildarlifun við endanlega greiningu hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 með $\text{CPS} \geq 10$ hjá hópnum sem var slembiraðað til að fá pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð. Í töflu 46 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar og myndir 44 og 45 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun, byggt á endanlegri greiningu þar sem miðgildistími eftirfylgni var 20,2 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 53,1 mánuðir) hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 með $\text{CPS} \geq 10$.

Tafla 46: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-355 hjá sjúklingum með CPS ≥ 10

Endapunktur	Pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð* n=220	Lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð* n=103
Lifun án sjúkdómsversnunar[†]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	144 (65%)	81 (79%)
Hættuhlutfall [‡] (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-gildi [§]	0,0018	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	155 (70%)	84 (82%)
Hættuhlutfall [‡] (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-gildi [¶]	0,0093	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Hlutlæg svörunartíðni[†]		
ORR % (95% CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Algjör svörun	17%	14%
Hlutasvörun	35%	27%
Lengd svörunar[†]		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir [#]	82%	60%
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir [#]	56%	38%

* Krabbameinslyfjameðferð: paclitaxel, nab-paclitaxel eða gemcitabin og carboplatin

[†] Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

[‡] Byggt á Cox aðhvarfslíkani og var Efron-aðferðin notuð við jöfn atvik (tie handling) þar sem meðferð var skýribreyta lagskipt eftir krabbameinslyfjameðferð í rannsókninni (taxan samanborið við gemcitabin og carboplatin) og fyrri meðferð með krabbameinslyfjum úr sama flokki sem formeðferð (já eða nei)

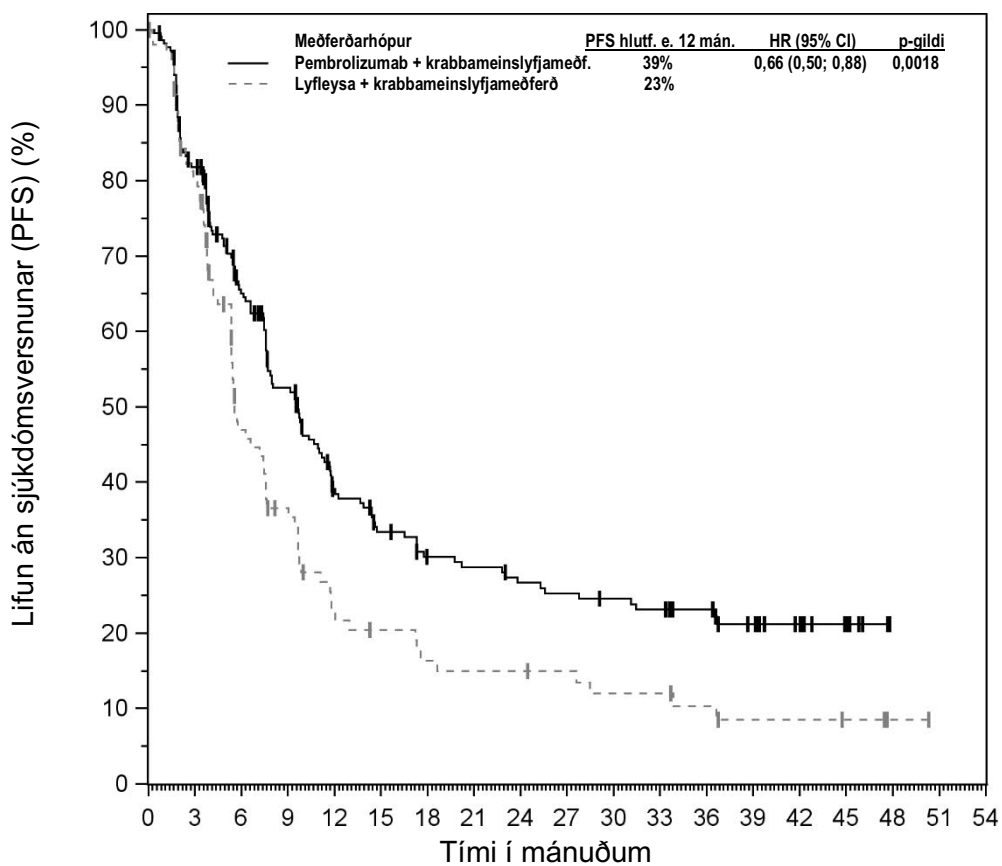
[§] Reiknað p-gildi byggt á log-röðunar prófi lagskiptu eftir krabbameinslyfjameðferð í rannsókninni (taxan samanborið við gemcitabin og carboplatin) og fyrri meðferð með krabbameinslyfjum úr sama flokki sem formeðferð (já eða nei). Við fyrirfram tilgreinda milligreiningu fyrir lifun án versunar (miðgildistími eftirfylgni var 19,2 mánuðir) var tölfræðilega marktækum yfirburðum náð fyrir lifun án sjúkdómsversnunar þegar pembrolizumab/krabbameinslyfjameðferð var borin saman við lyfleysu/krabbameinslyfjameðferð p-gildi 0,0012

[¶] Einhliða p-gildi byggt á log-röðunar prófi lagskiptu eftir krabbameinslyfjameðferð í rannsókninni (taxan samanborið við gemcitabin og carboplatin) og fyrri meðferð með krabbameinslyfjum úr sama flokki sem formeðferð (já eða nei). Niðurstöður varðandi heildarlifun náðu skilgreindum virknimörkum sem voru 0,0113 fyrir tölfræðilega marktækni

[#] Samkvæmt matsaðferð (Kaplan-Meier) fyrir aðlöguð gögn (censored data)

+ Gefur til kynna að enginn virkur sjúkdómur sé til staðar við síðasta sjúkdómsmat

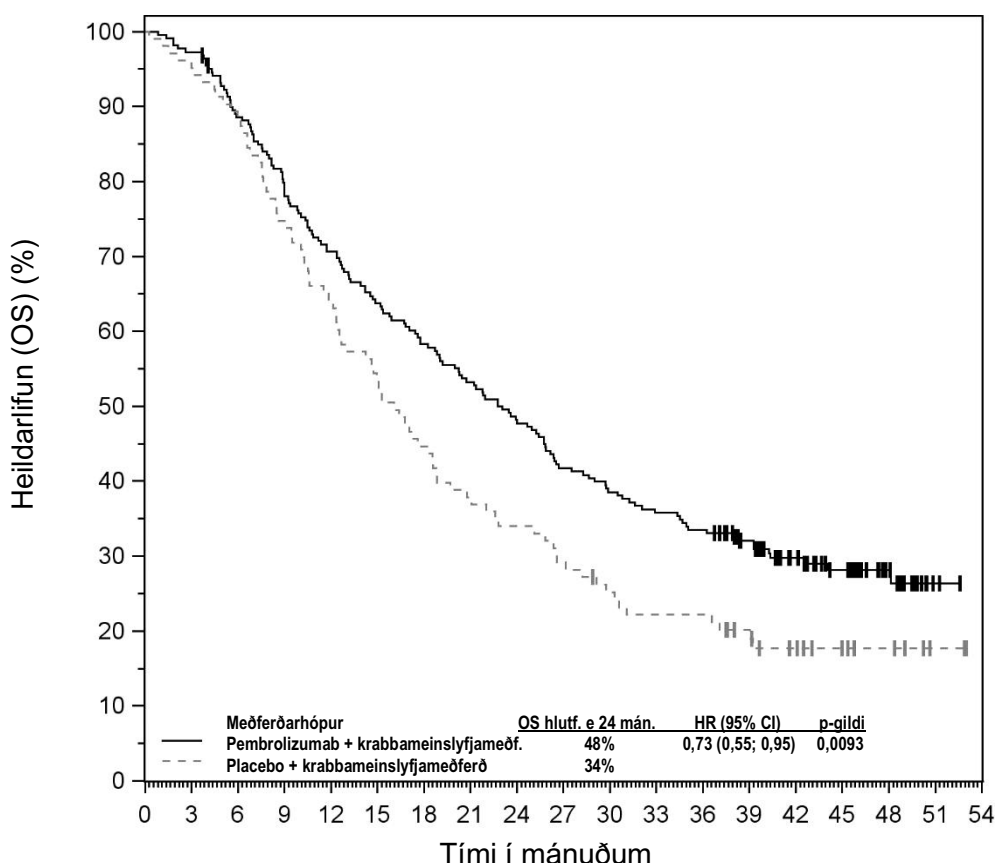
Mynd 44: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-355 sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10)



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 45: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-355 sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10)



Fjöldi í áhættu

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

Legslímukrabbamein

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Samanburðarrannsókn með samsettri meðferð hjá sjúklingum með langt gengið eða endurkomið krabbamein með uppruna í legslímu

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með paclitaxeli og carboplatini var rannsökuð í KEYNOTE-868 (NRG-GY018), slembaðri, fjölsetra, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu með 810 sjúklingum með langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein þ.m.t. sjúklingar með dMMR og pMMR æxli. Sjúklingar höfðu ekki áður fengið altæka meðferð eða þeir höfðu fengið krabbameinslyf sem viðbótarmeðferð (adjuvant). Sjúklingar sem höfðu áður fengið viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum voru gjaldgengir ef hlé á krabbameinslyfjameðferð var minnst 12 mánuðir. Sjúklingar með legslímusarkmein þ.m.t. krabbasarkmein eða sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir. Slembiröðun var lagskipt eftir MMR stöðu, ECOG færnisbæði (0 eða 1; og 2) og fyrri viðbótarkrabbameinslyfjameðferð. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópinn:

- Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti, paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. í 6 lotur, fylgt eftir með pembrolizumabi 400 mg á 6 vikna fresti, í allt að 14 lotur.
- Lyfleysa á 3 vikna fresti, paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. í 6 lotur, fylgt eftir með lyfleysu á 6 vikna fresti, í allt að 14 lotur.

Í öllum tilvikum voru rannsóknarlyfin gefin með innrennsli í bláæð á degi 1 í hverri meðferðarlotu. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist, óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða að hámarki 20 lotur (allt að u.þ.b 24 mánuðir). Sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm sem voru með

stöðugan sjúkdóm samkvæmt skilgreiningu RECIST eða hlutasvörun í lok lotu 6 fengu að halda áfram að fá paclitaxel og carboplatin ásamt pembrolizumabi eða lyfleysu í allt að 10 lotur samkvæmt ákvörðun rannsakanda. Æxli var metið á 9 vikna fresti fyrstu 9 mánuðina og síðan á 12 vikna fresti.

Af 810 slembiröðuðum sjúklingum voru 222 (27%) með dMMR æxlisstöðu og 588 (73%) með pMMR æxlisstöðu.

Eiginleikar dMMR sjúklinga voru: miðgildi aldurs 66 ár (á bilinu: 37 til 86), 55% 65 ára eða eldri; 79% voru hvítir, 9% svartir og 3% asískir; 5% af rómönskum uppruna; 64% með ECOG færnis skor 0, 33% með ECOG færnis skor 1 og 3% með ECOG færnis skor 2; 61% voru með endurkominn sjúkdóm og 39% voru með fyrsta eða þrálátan sjúkdóm; 5% höfðu fengið fyrri viðbótarkrabbameinslyfjameðferð og 43% höfðu fengið fyrri geislameðferð. Undirvefjagerðir voru krabbamein í legslímu (endometrioid carcinoma) (24% 1. stigs, 43% 2. stigs og 14% 3. stigs), kirtilkrabbamein sem ekki var skilgreint nánar (11%), og önnur vefjagerð (8% þ.m.t. afsérhæfð/óaðgreind, krabbamein í leghálu (serous) og blönduð þekjugerð).

Eiginleikar pMMR sjúklinga voru: miðgildi aldurs 66 ár (á bilinu: 29 til 94), 54% 65 ára eða eldri; 72% voru hvítir, 16% svartir og 5% asískir; 6% af rómönskum uppruna; 67% með ECOG færnis skor 0, 30% með ECOG færnis skor 1 og 3% með ECOG færnis skor 2; 56% voru með endurkominn sjúkdóm og 44% voru með fyrsta eða þrálátan sjúkdóm; 26% höfðu fengið fyrri viðbótarkrabbameinslyfjameðferð og 41% höfðu fengið fyrri geislameðferð. Undirvefjagerðir voru krabbamein í legslímu (endometrioid carcinoma) (17% 1. stigs, 19% 2. stigs og 16% 3. stigs), krabbamein í leghálu (serous) (26%), kirtilkrabbamein sem ekki var skilgreint nánar (10%), tærfrumukrabbamein (7%) og önnur vefjagerð (5% þ.m.t. blönduð þekjugerð og afsérhæfð/óaðgreind).

Aðalútkomumæling verkunar var lifun án sjúkdómsversnunar metið af rannsakanda samkvæmt RECIST 1.1 hjá dMMR og pMMR þýði. Aukaútkomumælingar verkunar voru heildarlifun, hlutlæg svörunartíðni og lengd svörunar hjá dMMR og pMMR þýði. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð bæði hjá dMMR og pMMR þýði. Miðgildi eftirfylgni var 13,6 mánuðir (á bilinu: 0,6 til 39,4 mánuðir) hjá dMMR þýði og 8,7 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 37,2 mánuðir) hjá pMMR þýði. Endapunktur með tilliti til heildarlifunar var ekki metinn formlega með leiðréttingu fyrir margföldum samanburði. Niðurstöður fyrir heildarlifun voru ekki tilbúnar. Niðurstöður verkunar samkvæmt MMR stöðu eru teknar saman í töflu 47. Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt MMR stöðu eru sýnd á myndum 46 og 47.

Tafla 47: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Endapunktur	dMMR þýði		pMMR þýði	
	Pembrolizumab ásamt krabbameins- lyfjameðferð* n=110	Lyfleysa ásamt krabbameins- lyfjameðferð* n=112	Pembrolizumab ásamt krabbameins- lyfjameðferð* n=294	Lyfleysa ásamt krabbameins- lyfjameðferð* n=294
Lifun án sjúkdómsversnunar				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Hættuhlutfall † (95% CI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-gildi‡	< 0,0001		< 0,0001	
Heildarlifun				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
Hættuhlutfall † (95% CI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Hlutlæg svörunartíðni				
Fjöldi þátttakenda með mælanlegan sjúkdóm við upphaf	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR¶ % (95% CI)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)
Lengd svörunar				
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

* Krabbameinslyfjameðferð (paclitaxel og carboplatin)

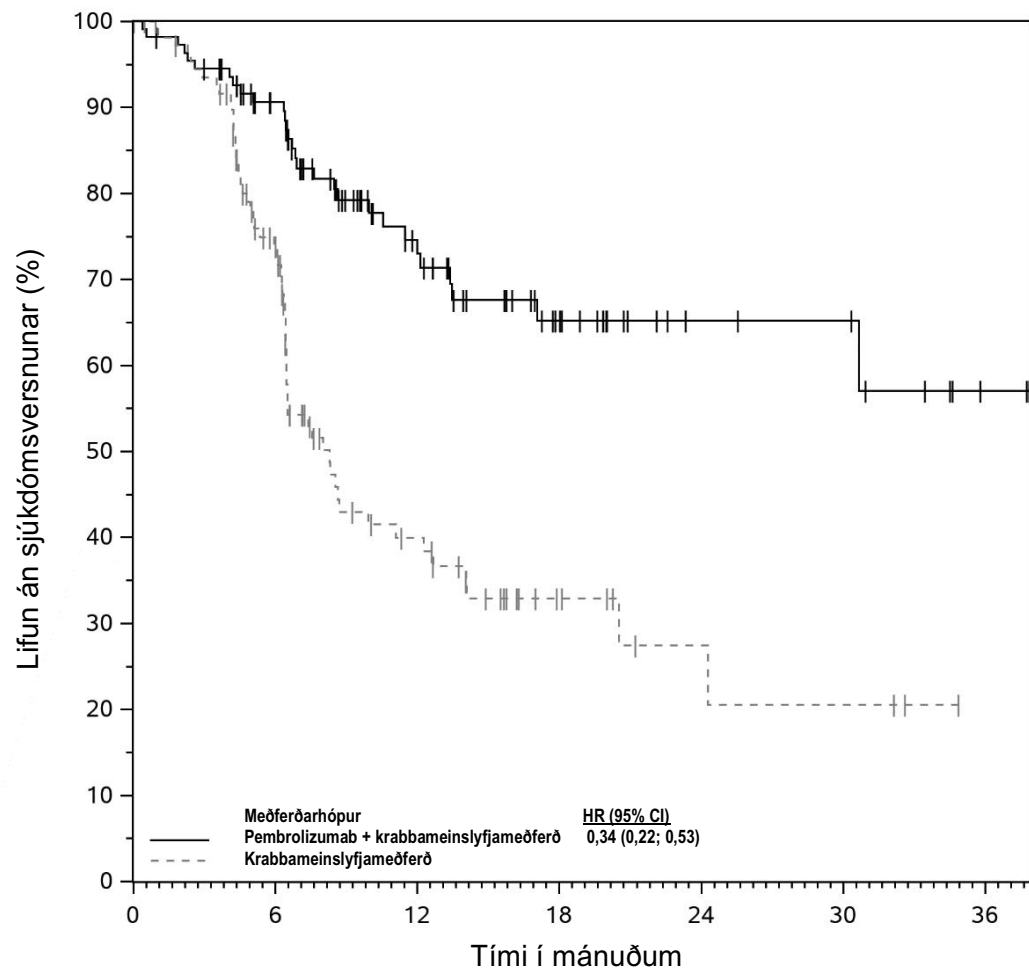
[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Einhliða p-gildi samkvæmt lagskiptu log-röðunarprófi (samanborið við alfa mörk sem eru 0,00207 fyrir dMMR og 0,00116 fyrir pMMR)

[¶] Svörun: besta hlutlæga svörunin staðfest með algjörri svörun eða hlutasvörun

NR = ekki náð

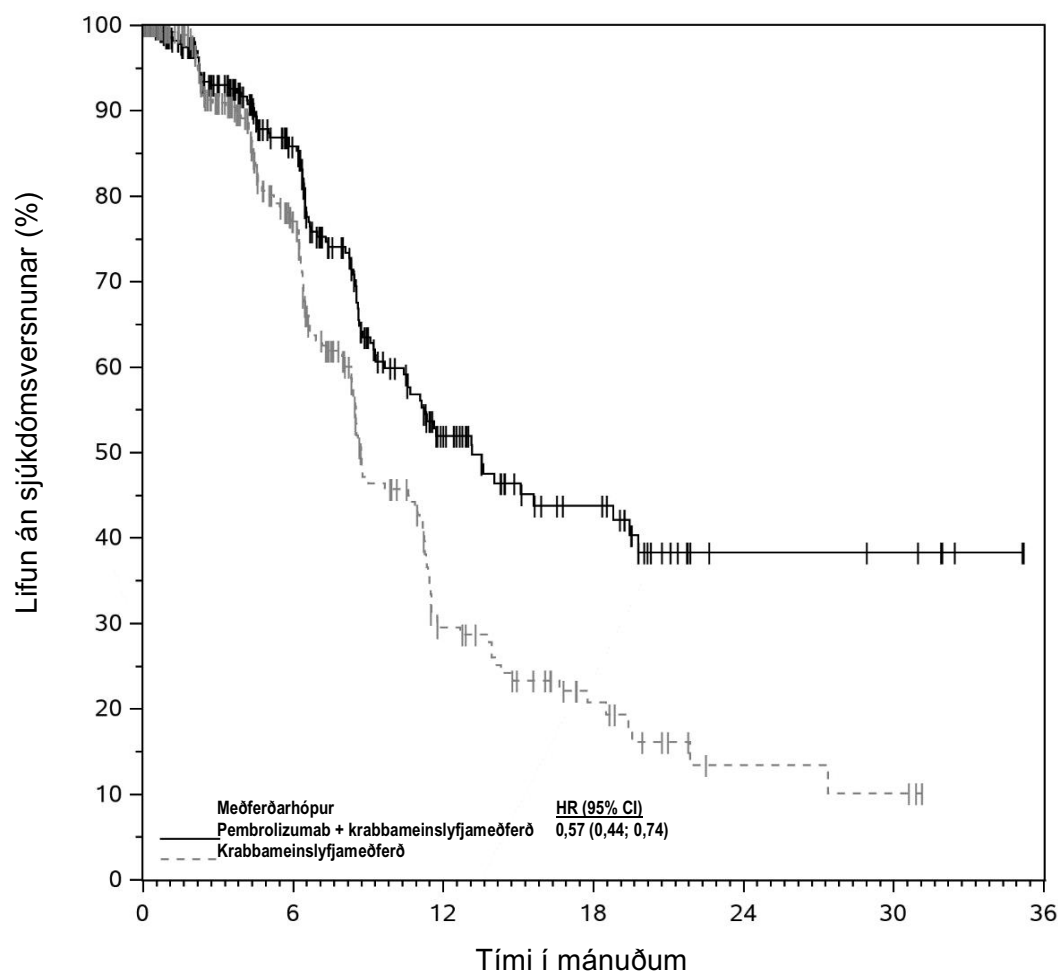
Mynd 46: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar í KEYNOTE-868 (NRG-GY018) hjá dMMR þýði



Fjöldi í áhættu

Pembrolizumab + krabbameinslyfjameðf.	110	85	45	24	10	9	2
Krabbameinslyfjameðferð	112	69	25	9	4	3	0

Mynd 47: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar í KEYNOTE-868 (NRG-GY018) hjá pMMR þýði



Fjöldi í áhættu

Pembrolizumab + krabbameinslyfjameðf.	294	162	57	29	7	6	0
Krabbameinslyfjameðferð	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: Samanburðarrannsókn með samsettri meðferð við langt gengnu legslímukrabbameini hjá sjúklingum sem hafa áður fengið altæka krabbameinslyfjameðferð

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með lenvatiníbi var rannsökuð í KEYNOTE-775 sem er slembuð, fjölsetra, opin rannsókn með virkum samanburði gerð hjá sjúklingum með langt gengið legslímukrabbamein sem höfðu áður fengið minnst eina krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínulyfi óháð ferli gjafar, þ.m.t. formedferð og viðbótarmeðferð. Þátttakendur máttu hafa fengið allt að 2 meðferðir með platínulyfi alls svo framarlega sem önnur þeirra væri formedferð eða viðbótarmeðferð. Í rannsókninni voru sjúklingar með lífhimnusarkmein, krabbasarkmein (carcinosarcoma), ≥ 3 . stigs fistil sem var fyrir, ómeðhöndlaðan blóðþrýsting ($> 150/90$ mmHg), verulega skerðingu með tilliti til hjarta- og æða eða sem höfðu fengið hjarta- og æðatilvik á seinustu 12 mánuðum, eða sjúklingar með virkan sjálfsmæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir MMR stöðu (dMMR [mismatch repair deficient] eða pMMR [mismatch repair proficient]) með fullgilttri greiningu á mótefnalitun vefja (IHC). Frekari lagskipting var á pMMR eftir ECOG færnisbæði, landsvæðum og sögu um geislun á mjaðmarsvæði. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópin:

- pembrolizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti ásamt lenvatiníbi 20 mg til inntöku einu sinni á dag.
- val rannsóknarlækis var annaðhvort doxorubicin 60 mg/m² á 3 vikna fresti, eða paclitaxel 80 mg/m² vikulega í 3 vikur og hlé í eina viku.

Meðferð með pembrolizumabi og lenvatinibi hélt áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt RECIST v1.1 samkvæmt staðfestingu BICR, óásættanlegar eiturveirverkanir komu fram, eða með pembrolizumabi í að hámarki 24 mánuði. Gjöf rannsóknarlyfja var leyfð fram yfir RECIST skilgreinda sjúkdómsversnun ef rannsóknarlæknir taldi að klíniskur ávinningur væri af meðferðinni og að hún þoldist. Samtals 121/411 (29%) sjúklingar fengu meðferð með pembrolizumabi og lenvatinibi fram yfir sjúkdómsversnun metin með RECIST. Miðgildistími frá meðferð þar til sjúkdómur ágerðist var 2,8 mánuðir. Ástand æxlis var metið á 8 vikna fresti.

Alls 827 sjúklingar voru skráðir og fengu samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt lenvatinibi (n=411) eða doxorubicin (n=306) eða paclitaxel (n=110) samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Upphafseinkenni þessara sjúklinga voru: miðgildi aldurs 65 ár (á bilinu 30 til 86), 50% voru 65 ára eða eldri; 61% voru hvítir, 21% asískir, og 4% svartir; ECOG færnis skor 0 (59%) eða 1 (41%) og 84% voru með pMMR æxlisstöðu og 16% með dMMR æxlisstöðu. Undirvefjagerðir voru krabbamein í legslímuvæf í vöðvahjúp (endometrioid carcinoma) (60%), sermikrabbamein (serous carcinoma) (26%), tærfrumukrabbamein (6%), blandaðar gerðir (5%) og annað (3%). Allir þessir 827 sjúklingar höfðu áður fengið altæka meðferð vegna legslímukrabbameins: 69% fengu eina, 28% tvær og 3% fengu þrjár eða fleiri altækar meðferðir. 37% sjúklinga fengu aðeins formeðferð eða viðbótarmeðferð.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Aukaútkomumælingar verkunar voru m.a. hlutlæg svörunartíðni metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu, með miðgildistíma eftirfylgni 11,4 mánuði (á bilinu: 0,3 til 26,9 mánuðir), sýndi rannsóknin tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar. Fyrirfram skilgreinda lokagreiningin á heildarlifun með u.þ.b. 16 mánaða viðbótareftirfylgni úr milligreiningunni (heildarmiðgildistími eftirfylgni 14,7 mánuðir [á bilinu: 0,3 til 43,0 mánuðir]) var gerð án aðlögunar fyrir margföldum samanburði. Niðurstöður verkunar samkvæmt MMR undirhópum voru í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar. Niðurstöður fyrir lifun án sjúkdómsversnunar, hlutlæga svörunartíðni og lengd svörunar úr milligreiningunni og niðurstöður heildarlifunar við endanlega greiningu eru teknar saman í töflu 48. Kaplan-Meier graf fyrir lokagreiningu heildarlifunar er sýnt á mynd 48 og fyrir milligreiningu á lifun án sjúkdómsversnunar á mynd 49.

Tafla 48: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-775

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti lenvatinib n=411	Krabbameinslyfjameðferð* n=416
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	276 (67%)	329 (79%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-gildi ^p	< 0,0001	
Lifun án sjúkdómsversnunar^b		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	281 (68%)	286 (69%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni^b		
ORR [§] % (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Algjör svörun	7%	3%
Hlutasvörun	25%	12%
p-gildi [¶]	< 0,0001	
Lengd svörunar^b		
Mánuðir, miðgildi [#] (bil)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doxorubicin eða paclitaxel

[†] Byggt á lagskiptu Cox aðhvarfslíkani

^p Einhliða nafngildi p-gildis fyrir endanlega greiningu byggt á lagskiptu log-röðunar prófi. Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu á heildarlifun með miðgildistíma eftirfylgni 11,4 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 26,9 mánuðir), var tölfræðilega marktækum yfirburðum náð fyrir heildarlifun þegar samsetning pembrolizumabs og lenvatinibs var borin saman við krabbameinslyfjameðferð (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75] p-gildi < 0,0001)

^b Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu

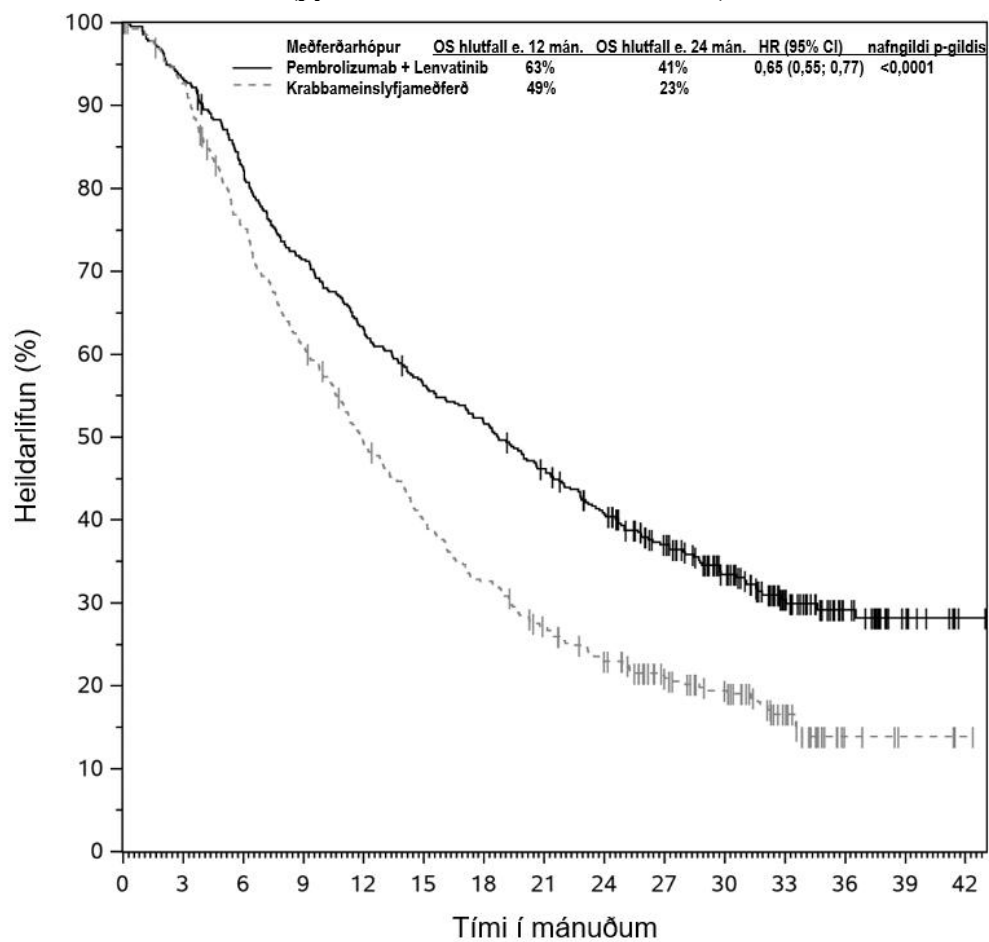
[‡] Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[§] Svörun: Besta hlutlæga svörunin staðfest með algjörri svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen lagskipt eftir MMR stöðu, ECOG færnickori, landsvæði og sögu um geislun á mjaðmarsvæði

[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

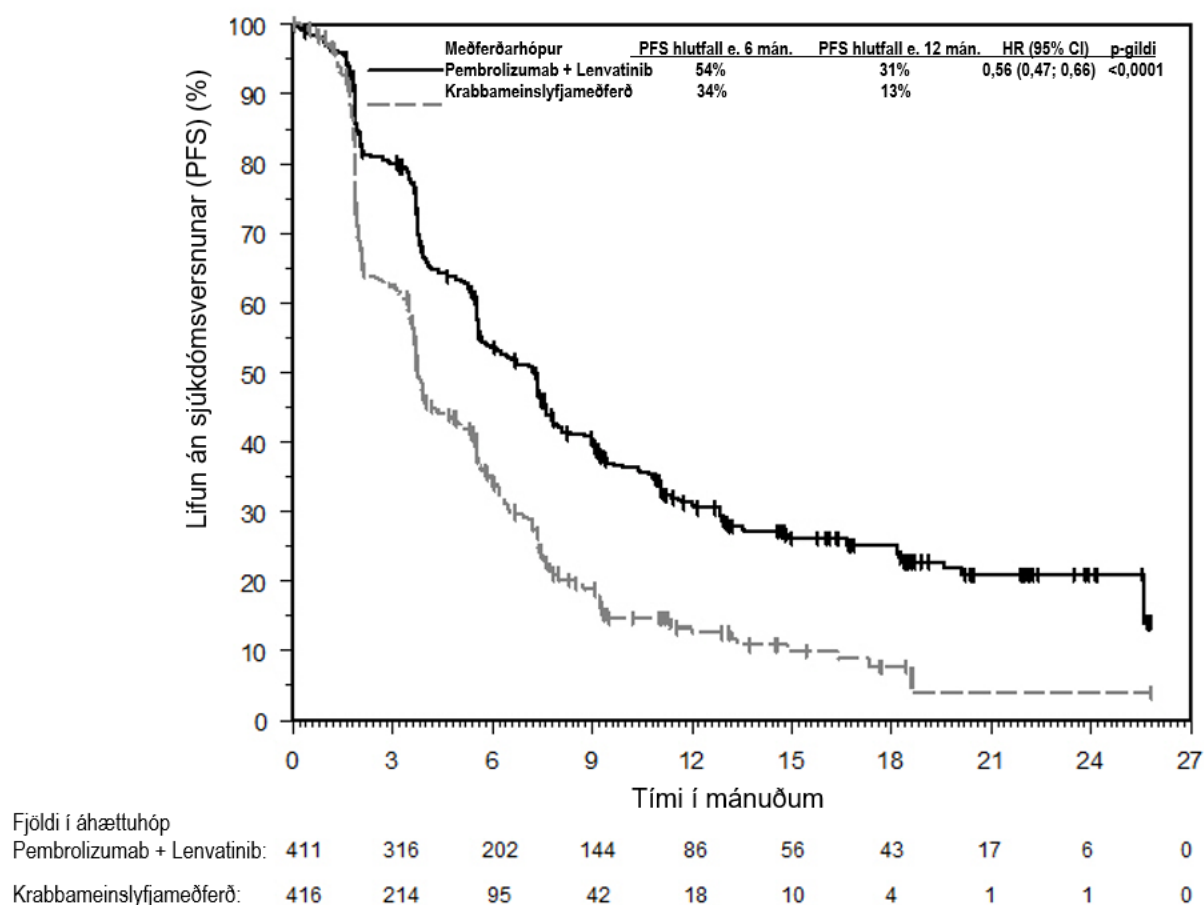
Mynd 48 Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífum eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-775 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættuhópi

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

Mynd 49: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-775 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Leghálskrabbamein

KEYNOTE-A18: Samanburðarrannsókn með samsettri meðferð með krabbameinslyfja- og geislameðferð hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið leghálskrabbamein

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með cisplatini og ytri geislameðferð staðbundinna æxla fylgt eftir með nærgeislun var rannsökuð í KEYNOTE-A18, fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu með 1.060 sjúklingum með staðbundið langt gengið leghálskrabbamein sem höfðu ekki áður fengið neina lækningu skurðaðgerð, geislameðferð, eða altæka meðferð vegna leghálskrabbameins. 601 sjúklingur var með sjúkdóm á FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) 2014 stigi III - IVA (æxli í neðri hluta legganga með eða án útbreiðslu í grindarvegg eða vatnsnýra/óstarfhæft nýra eða sem hefur dreift sér til nærliggjandi líffæra í grindarholi) með eða án dreifingar í eitla og 459 sjúklingar voru með sjúkdóm á FIGO 2014 stigi IB2 - IIB (æxli >4 cm eða klínískt sýnilegar meinsemdir sem hafa dreift sér út fyrir leg en hafa ekki náð til grindarveggjar eða neðsta þriðjungs legganga) með dreifingu í eitla. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar á seinustu 2 árum, eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir. Slembiröðun var lagskipt eftir fyrirhugaðri gerð ytri geislunar (IMRT [intensity-modulated radiation therapy] eða VMAT [volumetric modulated arc therapy]; samanborið við non-IMRT og non-VMAT), stig leghálskrabbameins við skimun (FIGO 2014 stig IB2 - IIB samanborið við stig III - IVA) og fyrirhugaðan heildargeislaskammt ([skammtur ytri geislunar + nærgeislunar] sem er < 70 Gy samanborið við ≥ 70 Gy samkvæmt jafngildum skammti [EQD2]). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópinn:

- Pembrolizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti (5 lotur) samhliða cisplatin 40 mg/m² í bláæð vikulega (5 lotur, 6. innrennsli valkvætt samkvæmt staðbundnu verklagi) og geislameðferð (ytri geislun fylgt eftir með nærgeislun), síðan pembrolizumab 400 mg í bláæð á 6 vikna fresti (15 lotur).

- Lyfleysa í bláæð á 3 vikna fresti (5 lotur) samhliða cisplatin 40 mg/m² í bláæð vikulega (5 lotur, 6. innrennsli valkvætt samkvæmt staðbundnu verklagi) og geislameðferð (ytri geislun fylgt eftir með nærgeislun), síðan lyfleysa í bláæð á 6 vikna fresti (15 lotur).

Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist í samræmi við RECIST v1.1 samkvæmt ákvörðun rannsakanda eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram. Æxli var metið á 12 vikna fresti fyrstu tvö árin, á 24 vikna fresti 3. árið og árlega eftir það.

Hjá 601 sjúklingi með sjúkdóm á FIGO 2014 stigi III - IVA sem tók þátt í KEYNOTE-A18 voru eiginleikar við upphaf: miðgildi aldurs 51 ár (á bilinu: 22 til 87), 16% voru 65 eða eldri; 36% voru hvítir, 1% svartir, 34% asískir, 38% af rómönskum uppruna; 68% voru með ECOG færnis skor 0 og 32% ECOG færnis skor 1; 93% með CPS $\geq$ 1; 71% voru með dreifingu í eitla í grind og/eða í eitla upp með ósæð, 29% voru hvorki með dreifingu í eitla í grind né í eitla upp með ósæð, 86% IMRT eða VMAT ytri geislun, 90% $\geq$ 70 Gy (EQD2). Áttatíu og fjögur prósent voru með flöguþekjukrabbamein og 16% voru ekki með flöguþekjukrabbamein.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar (metið af rannsakanda samkvæmt RECIST v1.1 eða staðfest samkvæmt vefjameinafræði) og heildarlifun. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar [0,70 (95% CI 0,55; 0,89; p-gildi 0,0020)] úr fyrri fyrirframskilgreindu milligreiningunni; og heildarlifunar [0,67 (95% CI 0,50; 0,90; p-gildi 0,0040)] úr seinni fyrirframskilgreindu milligreiningunni á heildarþýði hjá sjúklingum sem fengu samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð samanboreð við lyfleysu ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð. Í töflu 49 er samantekt á lykilútkomumælingum úr seinni fyrirframskilgreindu milligreiningunni hjá sjúklingum með sjúkdóm á FIGO 2014 stigi III - IVA með miðgildi eftirfylgni 26,6 mánuðir (á bilinu: 0,9 til 41,7 mánuðir). Kaplan-Meier graf hjá sjúklingum með sjúkdóm á FIGO 2014 stigi III - IVA byggt á þessari greiningu fyrir heildarlifun er á mynd 50 og fyrir lifun án sjúkdómsversnunar á mynd 51.

Tafla 49: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-A18 hjá sjúklingum með leghálskrabbamein á FIGO 2014 stigi III - IVA

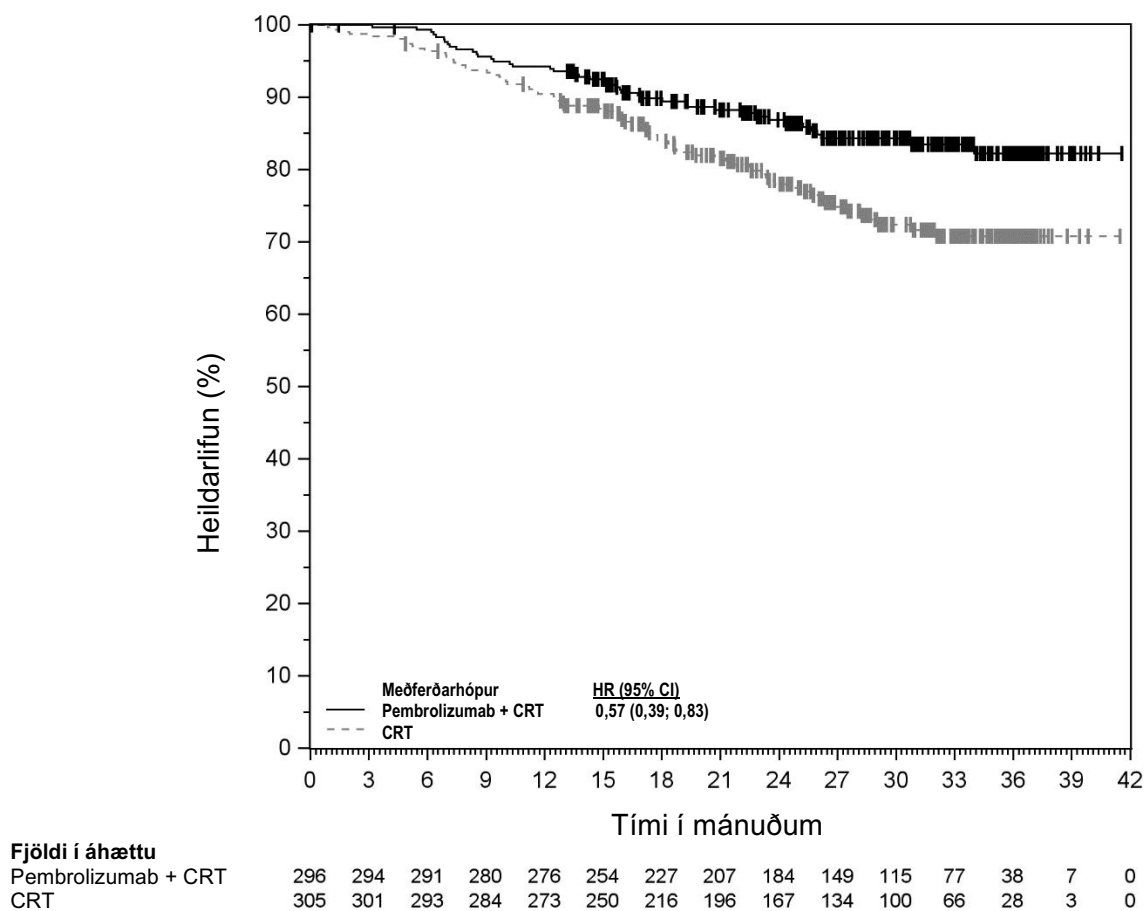
Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti og 400 mg á 6 vikna fresti ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð n=296	Lyfleysa ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð n=305
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	43 (15%)	73 (24%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,57 (0,39; 0,83)	
Lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt rannsakanda		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	79 (27%)	125 (41%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (26,3; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	

* Byggt á ólagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

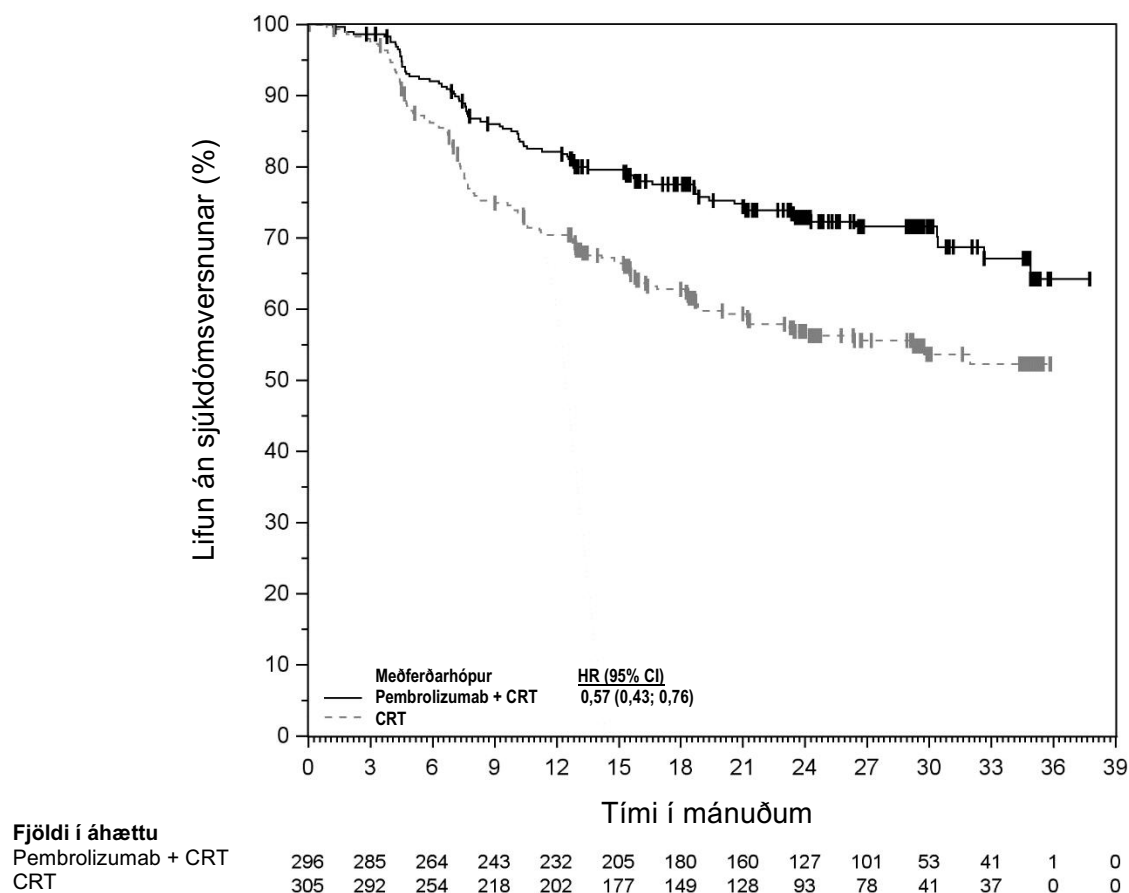
CRT = krabbameinslyfja- og geislameðferð

NR = ekki náð

Mynd 50: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífum eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-A18 hjá sjúklingum með leghálskrabbamein á FIGO 2014 stigi III - IVA



Mynd 51: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-A18 hjá sjúklingum með leghálskrabbamein á FIGO 2014 stigi III - IVA



KEYNOTE-826: Samanburðarrannsókn með samsettri meðferð hjá sjúklingum með leghálskrabbamein sem er viðvarandi, er endurkomið eða með meinvörpum

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með paclitaxeli og cisplatini eða paclitaxeli og carboplatini, með eða án bevacizumabs, var rannsökuð í KEYNOTE-826, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu með 617 sjúklingum með leghálskrabbamein sem er viðvarandi, er endurkomið eða sem fyrsta meðferð við leghálskrabbameini með meinvörpum, sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður fyrir utan notkun þeirra til að auka næmi æxlis samhliða geislameðferð. Sjúklingar voru skráðir óháð PD-L1 tjáningu æxlis. Sjúklingar með sjálfsmæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar á seinustu 2 árum eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu meinvarpa við upphaflegu greininguna, ákvörðun rannsóknarlæknis á notkun bevacizumabs og PD-L1 stöðu (CPS < 1 eða CPS 1 til < 10 eða CPS ≥ 10). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópinn:

- Meðferðarhópur 1: Pembrolizumab 200 mg ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs
- Meðferðarhópur 2: Lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs

Rannsóknarlæknir valdi eina af eftirfarandi fjórum meðferðaráætlunum fyrir slembiröðun:

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

Í öllum tilvikum var rannsóknarlyfið gefið með innrennsli í bláæð. Allar rannsóknarmeðferðirnar voru gefnar á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu. Cisplatin mátti gefa á degi 2 í hverri 3 vikna meðferðarlotu. Möguleiki á notkun bevacizumabs var samkvæmt vali rannsóknarlæknis fyrir slembiröðun. Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt skilgreiningu RECIST v1.1, óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða í að hámarki 24 mánuði. Gjöf pembrolizumabs var leyfð fram yfir RECIST skilgreinda sjúkdómsversnun ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og rannsóknarlæknir taldi að klínískur ávinningur væri af meðferðinni. Ástand æxlis var metið í viku 9 og síðan á 9 vikna fresti fyrsta árið, eftir það á 12 vikna fresti.

Af 617 sjúklingum í rannsókninni voru 548 sjúklingar (89%) með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Af þessum 548 sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 var 273 sjúklingum slembiraðað og fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs og 275 sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs. Upphafseinkenni hjá þessum 548 sjúklingum voru: miðgildi aldurs 51 ár (á bilinu: 22 til 82), 16% voru 65 ára eða eldri; 59% voru hvítir, 18% asískir og 1% svartir; 37% af rómönskum uppruna; 56% með ECOG færnis skor 0 og 43% með ECOG færnis skor 1; 63% fengu bevacizumab sem rannsóknarmeðferð; 21% voru með vefjagerð kirtilkrabbameins og 5% með vefjagerð kirtilmyndandi flöguþekjukrabbameins (adenosquamous carcinoma). Hjá sjúklingum með sjúkdóm sem er viðvarandi eða með endurtekinn sjúkdóm með eða án fjarmeinvarpa höfðu 39% eingöngu fengið krabbameinslyfja- og geislameðferð áður og 17% höfðu fengið krabbameinslyfja- og geislameðferð og gengist undir skurðaðgerð.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar metið af rannsóknarlækni samkvæmt RECIST 1.1. Aukaútkomumælingar verkunar voru hlutlæg svörunartíðni og lengd svörunar samkvæmt RECIST v1.1 metið af rannsóknarlækni. Í fyrirframskilgreindri milligreiningu á rannsókninni var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar (HR 0,64; 95% CI 0,50; 0,81; p-gildi = 0,0001) og lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,62; 95% CI 0,50; 0,77; p-gildi < 0,0001) hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 sem samkvæmt slembivali fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs samanborið við lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs. Rannsóknin sýndi einnig fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar og lifunar án sjúkdómsversnunar hjá öllum í rannsókninni. Í töflu 50 er samantekt á lykilútkomumælingum hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 í KEYNOTE-826 í lokagreiningu með miðgildi eftirfylgni 21,3 mánuðir. Kaplan-Meir gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt lokagreiningu eru sýnd á myndum 52 og 53.

Tafla 50: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-826 hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu (CPS $\geq$ 1)

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti ásamt krabbameinslyfjameðferð* með eða án bevacizumabs n=273	Lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð* með eða án bevacizumabs n=275
Heildarlífur		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	153 (56%)	201 (73%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Lífur án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	171 (63%)	220 (80%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [¶] %(95% CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Algjör svörun	26%	15%
Hlutasvörun	43%	36%
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 12 mánuði [#]	56	45
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 24 mánuði [#]	48	30

* Krabbameinslyfjameðferð (paclitaxel og cisplatin eða paclitaxel og carboplatin)

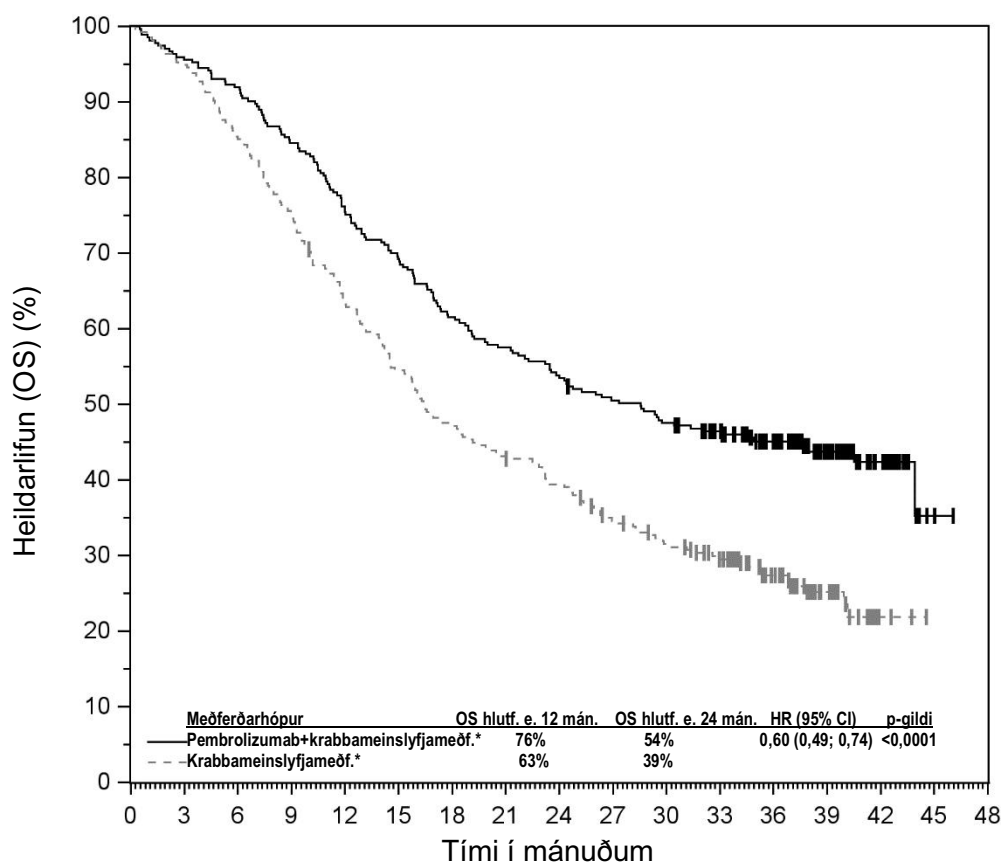
[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Nafngildi p-gildis byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[¶] Svörun: Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 52: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-826 sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

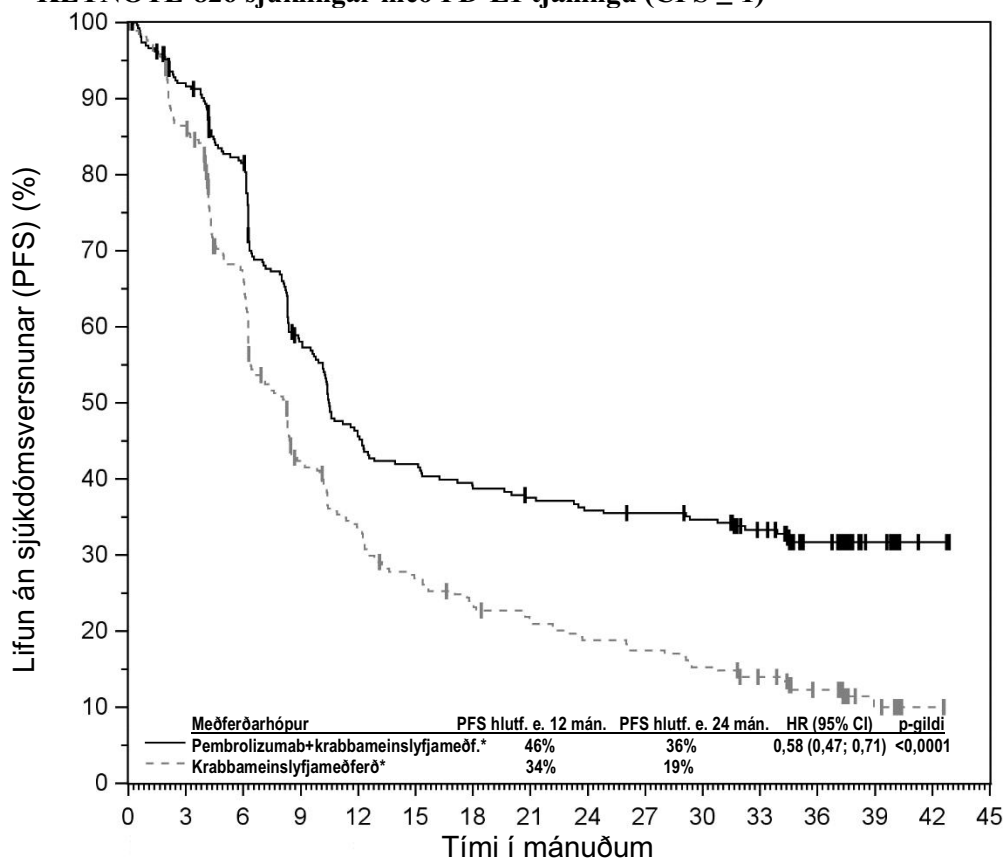


Fjöldi í áhættu

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

* Krabbameinslyfjameðferð (paclitaxel og cisplatin eða paclitaxel og carboplatin) með eða án bevacizumabs

Mynd 53: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-826 sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Fjöldi í áhættu

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

* Krabbameinslyfjameðferð (paclitaxel og cisplatin eða paclitaxel og carboplatin) með eða án bevacizumabs

Kirtilkrabbamein í maga eða á mótum maga og vélinda

KEYNOTE-811: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð við staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku eða með meinvörpum HER2-jákvæðu kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með trastuzumabi ásamt krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrímidínlyf og platinulyf var rannsökuð í KEYNOTE-811, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 698 sjúklingum með HER2-jákvætt langt gengið kirtilkrabbamein í maga eða á mótum maga og vélinda óháð stöðu PD-L1, sem höfðu ekki fengið altæka meðferð við sjúkdómi með meinvörpum. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækrar meðferðar á seinustu 2 árum eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir frá rannsókninni.

Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1 eða < 1), krabbameinslyfjameðferð (5-FU ásamt cisplatin [FP] eða capecitabin ásamt oxaliplatin [CAPOX]) og landfræðilegum svæðum (Evrópa/Ísrael/Norður-Ameríka/Ástralía, Asía eða aðrir heimshlutar). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í eftirfarandi meðferðarhópa. Í öllum tilvikum var rannsóknarlyf gefið með innrennsli í bláæð í hverri 3 vikna meðferðarlotu fyrir utan capecitabin sem var gefið með inntöku:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg í fyrsta innrennsli og 6 mg/kg í næstu lotum, fylgt eftir með samsettri krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis, sem var cisplatin 80 mg/m² allt að 6 lotur og 5-FU 800 mg/m²/dag í 5 daga (FP) eða oxaliplatin 130 mg/m² allt að 6-8 lotur og capecitabin 1.000 mg/m² tvisvar á dag 14 daga (CAPOX). Pembrolizumab var gefið á undan trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð á degi 1 í hverri lotu.

- Lyfleysa, trastuzumab 8 mg/kg í fyrsta innrennsli og 6 mg/kg í næstu lotum, fylgt eftir með samsettri krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis, sem var cisplatin 80 mg/m² allt að 6 lotur og 5-FU 800 mg/m²/dag í 5 daga (FP) eða oxaliplatin 130 mg/m² allt að 6-8 lotur og capecitabin 1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga (CAPOX). Lyfleysa var gefin á undan trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð á degi 1 í hverri lotu.

Meðferð með pembrolizumabi, trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð eða lyfleysu, trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt staðfestingu með BICR samkvæmt RECIST v1.1, óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða að hámarki í 24 mánuði. Ástand æxlis var metið á 6 vikna fresti.

Af 698 sjúklingum sem var slembiraðað í KEYNOTE-811 voru 594 (85%) með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS $\geq$ 1 samkvæmt PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM greiningu. Einkenni við upphaf hjá sjúklingunum 594 sem voru með æxli sem tjáðu PD-L1 CPS $\geq$ 1 voru: miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu: 19 til 85), 43% voru 65 ára eða eldri; 80% voru karlar; 63% hvítir, 33% asiískir og 0,7% svartir; 42% voru með ECOG færnis skor 0 og 58% með ECOG færnis skor 1. Níutíu og átta prósent sjúklinga voru með meinvörp (stig IV) og 2% voru með staðbundinn langt genginn, óskurðtækan sjúkdóm. Níutíu og fimm prósent (n=562) voru með æxli sem voru ekki MSI H, 1% (n=8) voru með æxli sem voru MSI H og staða var ekki þekkt hjá 4% (n=24). Áttatíu og fimm prósent sjúklinga fengu CAPOX.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1 og heildarlifun. Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar, metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1.

Í seinni milligreiningunni á heildarþýði sýndi rannsóknin fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,72; 95% CI 0,60; 0,87; p-gildi 0,0002) hjá sjúklingum í hópnum sem fékk samkvæmt slembivali samsetta meðferð með pembrolizumabi ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð samanborið við lyfleysu í samsettri meðferð með trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð. Í þessari milligreiningu var enginn tölfræðilega marktækur munur með tilliti til heildarlifunar. Miðgildi eftirfylgni var 15,4 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 41,6 mánuðir). Í fyrri milligreiningunni sem var gerð á fyrstu 264 sjúklingunum sem var slembiraðað af heildarþýði (133 sjúklingar í pembrolizumab hópnum og 131 í lyfleysuhópnum) komu fram tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til ORR (74,4% miðað við 51,9%, sem gefur til kynna 22,7% mun með tilliti til ORR, [95%CI: 11,2; 33,7]; p-gildi 0,00006).

Í töflu 51 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar í seinni milligreiningunni á fyrirframskilgreindum undirhóp sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS $\geq$ 1 og myndir 54 og 55 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun.

Tafla 51: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-811 hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

Endapunktur	Pembrolizumab Trastuzumab og krabbameinslyfjameðferð n=298	Lyfleysa Trastuzumab og krabbameinslyfjameðferð n=296
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	199 (67%)	215 (73%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-gildi†	0,0001	
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	167 (56%)	183 (62%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-gildi†	0,0143	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR‡ % (95% CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Algjör svörun	14%	10%
Hlutasvörun	59%	49%
p-gildi#	0,00008	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (bil)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
Hlutfall sjúklinga með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir¶	75%	67%
Hlutfall sjúklinga með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir¶	49%	41%

* Byggt á ólagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

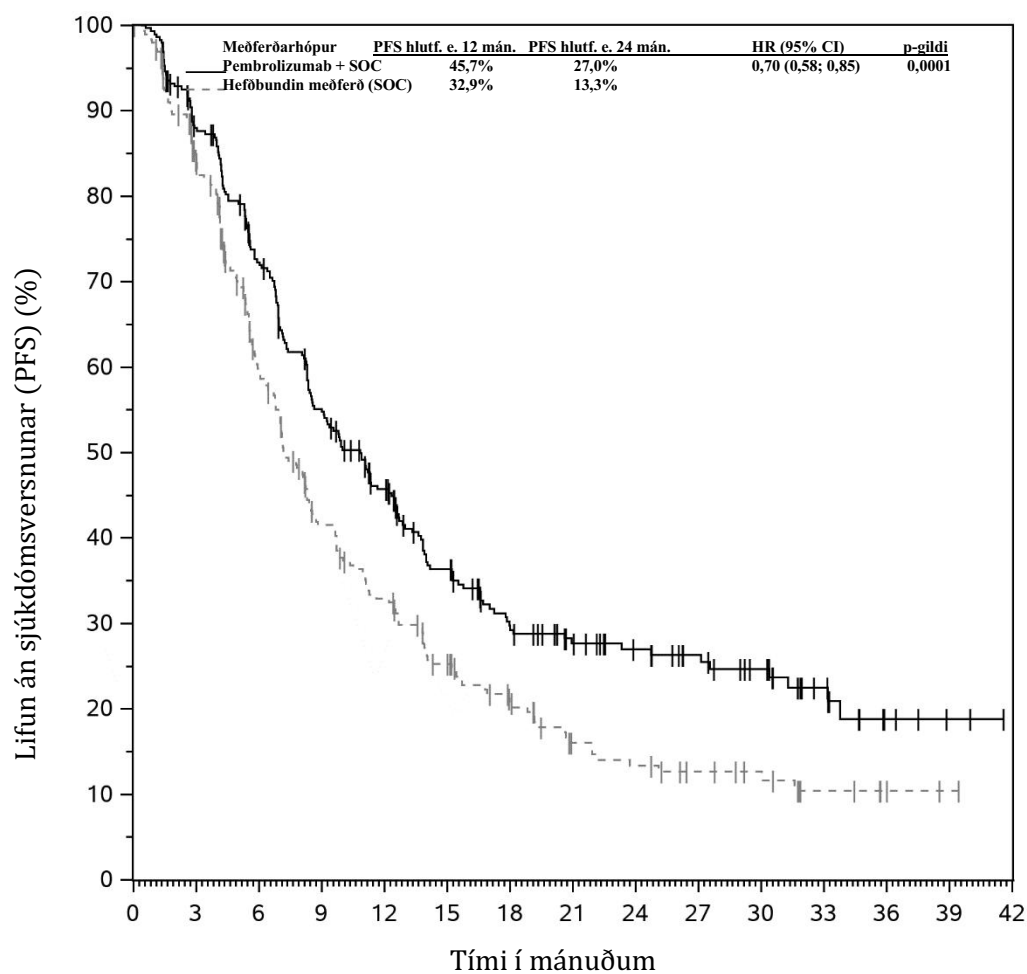
† Nafngildi p-gildis byggt á ólagskiptu log-röðunar prófi, Formleg próf voru ekki gerð hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

‡ Svörun: Besta hlutlæga svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

Nafngildi p-gildis byggt á ólagskiptri Miettinen og Nurminen aðferð. Formleg próf voru ekki gerð hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

¶ Byggt á Kaplan-Meier mati

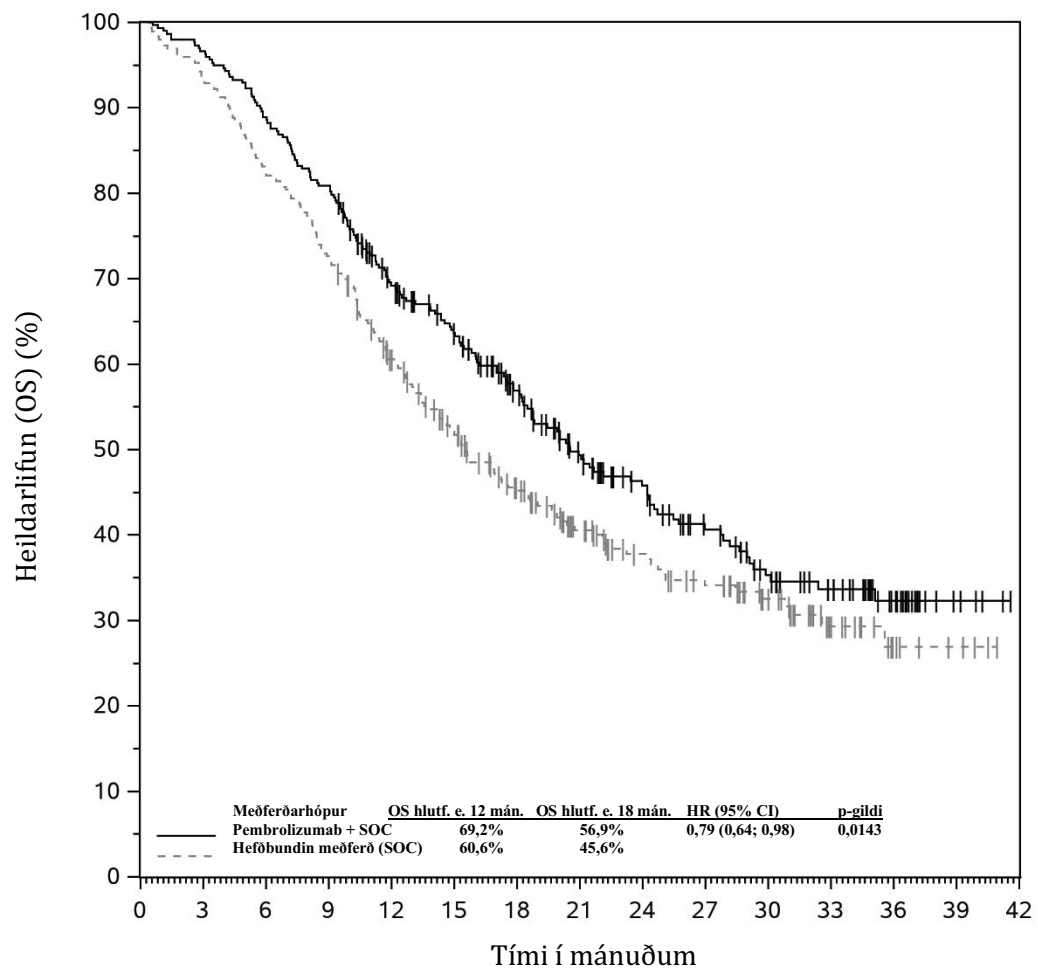
Mynd 54: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-811, sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 55: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-811, sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Fjöldi í áhættu

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

KEYNOTE-859: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð við staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku eða með meinvörpum HER2-neikvæðu kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður

Verkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrímídínlyf og platínulyf var rannsökuð í KEYNOTE-859, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 1.579 sjúklingum með HER2-neikvætt, langt gengið kirtilkrabbamein í maga eða á mótum maga og vélinda óháð stöðu PD-L1, sem höfðu ekki fengið altæka meðferð við sjúkdómi með meinvörpum. Formeðferð og/eða viðbótarmeðferð var leyfð ef henni var lokið a.m.k. 6 mánuðum fyrir slembiröðun. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækrar meðferðar á seinustu 2 árum, sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar eða sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með ónæmisvarðstöðvahemlum voru útilokaðir frá rannsókninni.

Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1 eða < 1), krabbameinslyfjameðferð (5-FU ásamt cisplatíni [FP] eða capecitabín ásamt oxaliplatíni [CAPOX]) og landfræðilegum svæðum (Evrópa/Ísrael/Norður-Ameríka/Ástralía, Asía eða aðrir heimshlutar).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í eftirfarandi meðferðarhópa. Í öllum tilvikum var rannsóknarlyf gefið með innrennsli í bláæð í hverri 3 vikna meðferðarlotu fyrir utan capecitabín sem var gefið með inntöku:

- Pembrolizumab 200 mg, samsett krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis sem var cisplatín 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag í 5 daga (FP)

eða oxaliplatin 130 mg/m² og capecitabin 1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga (CAPOX) allt að 35 lotur. Meðferðarlengd með cisplatini eða oxaliplatini mátti takmarka við 6 lotur samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi. Pembrolizumab var gefið á undan krabbameinslyfjameðferð á degi 1 í hverri lotu.

- Lyfleysa, samsett krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis sem var cisplatin 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag í 5 daga (FP) eða oxaliplatin 130 mg/m² og capecitabin 1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga (CAPOX) allt að 35 lotur. Meðferðarlengd með cisplatin eða oxaliplatin mátti takmarka við 6 lotur samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi. Lyfleysa var gefin á undan krabbameinslyfjameðferð á degi 1 í hverri lotu.

Pembrolizumab- og krabbameinslyfjameðferð eða lyfleysu- og krabbameinslyfjameðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt staðfestingu með BICR samkvæmt RECIST v1.1, óásættanlegar eiturveir komu fram eða að hámarki í 24 mánuði. Ástand æxlis var metið á 6 vikna fresti.

Af 1.579 sjúklingum í KEYNOTE-859, voru 1.235 (78%) með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS $\geq$ 1 samkvæmt PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM greiningu. Einkenni við upphaf hjá sjúklingunum 1.235 sem voru með æxli sem tjáðu PD-L1 CPS $\geq$ 1 voru: miðgildi aldurs var 62 ár (á bilinu 24 til 86), 40% voru 65 ára eða eldri; 70,4% voru karlar; 55,5% hvítir; 33,1% asískir; 36,5% með ECOG færniskor 0 og 63,5% með ECOG færniskor 1. Níutíu og sex prósent sjúklinga voru með meinvörp (stig IV) og 4% voru með staðbundinn langt genginn, óskurðtækan sjúkdóm. Fimm prósent (n=66) voru með æxli sem voru MSI-H. Áttatíu og sex prósent sjúklinga fengu CAPOX.

Aðalútkomumælingar verkunar var heildarlifun. Viðbótar aukaútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar, ORR og lengd svörunar, metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar (HR 0,78; 95% CI 0,70; 0,87; p-gildi < 0,0001), lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,76; 95% CI 0,67; 0,85; p-gildi < 0,0001) og ORR (51% [95% CI 47,7; 54,8] miðað við 42% [95% CI 38,5; 45,5]; p-gildi 0,00009) hjá sjúklingum í hópnum sem fékk samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð hjá heildarþýðinu. Miðgildi eftirfylgni var 12 mánuðir (á bilinu 0,1 til 45,9 mánuðir). Í töflu 52 er samantekt á lykilútkomumælingum á fyrirframskilgreindum undirhóp sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS $\geq$ 1 og myndir 56 og 57 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar.

Tafla 52: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-859 hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

Endapunktur	Pembrolizumab Krabbameins- lyfjameðferð með flúorópýrímídíni og platínulyfi n=618	Lyfleysa Krabbameins- lyfjameðferð með flúorópýrímídíni og platínulyfi n=617
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	464 (75%)	526 (85%)
Mánuðir, miðgildi* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	443 (72%)	483 (78%)
Mánuðir, miðgildi* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [§] (95% CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Algjör svörum	10%	6%
Hlutasvörun	42%	37%
p-gildi [¶]	0,00041	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi* (bil)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
Hlutfall sjúklinga með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir*	41%	26%

* Byggt á Kaplan-Meier mati

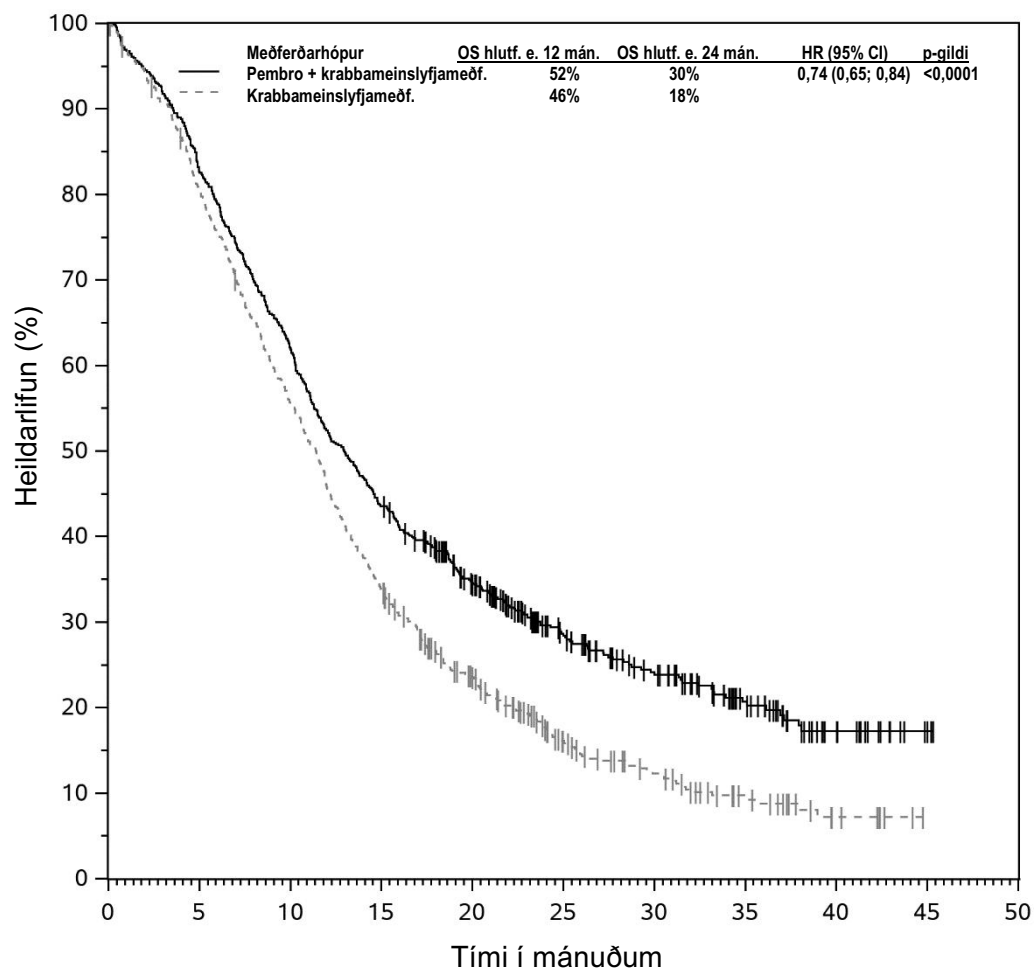
[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[§] Svörun: Besta hlutlæga svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Einhliða p-gildi byggt á lagskiptri Miettinen og Nurminen aðferð

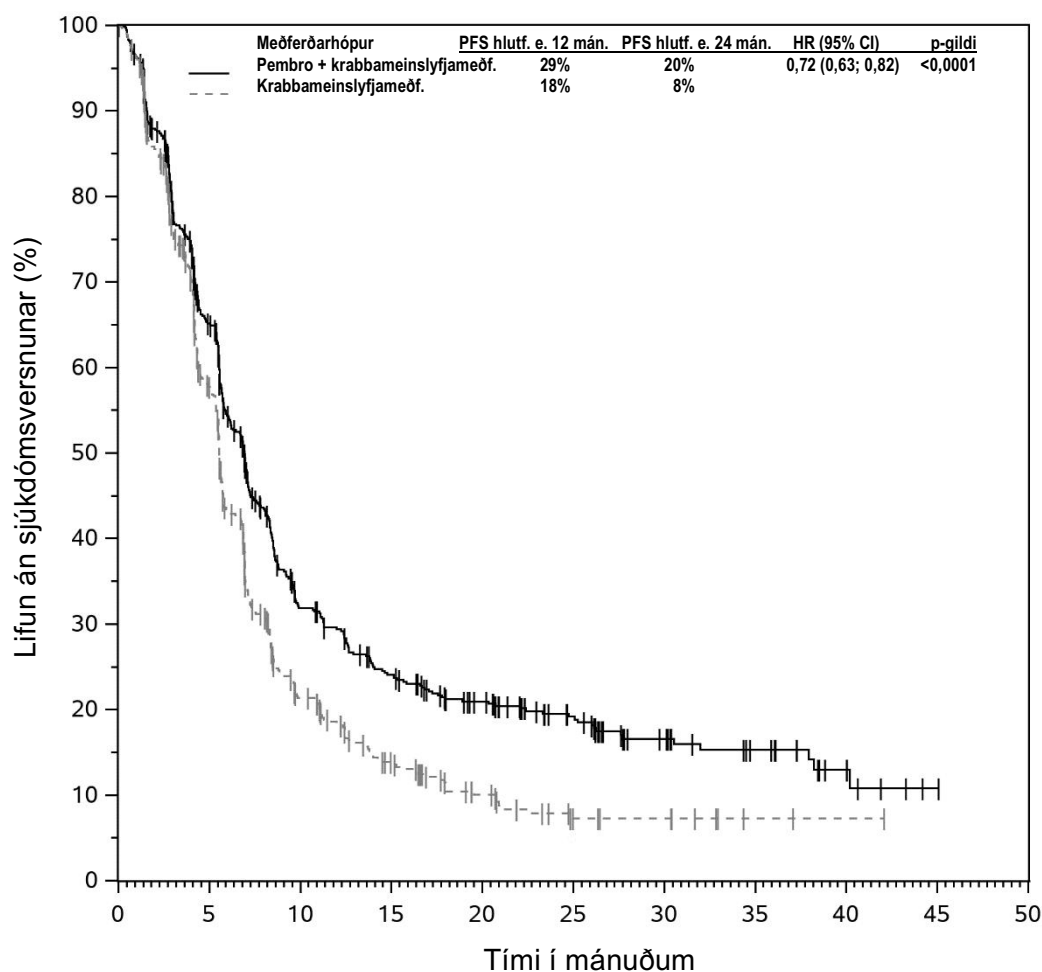
Mynd 56: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-859, sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS $\geq$ 1)



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 57: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-859, sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Fjöldi í áhættu

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

Greining var gerð í KEYNOTE-859 hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 1 til < 10 eða CPS ≥ 10 hjá báðum hópum (sjá töflu 53).

Tafla 53: Niðurstöður verkunar eftir PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-859

Endapunktur	Pembrolizumab samsett meðferð n=337	Krabbameinslyfjameðferð n=345	Pembrolizumab samsett meðferð n=279	Krabbameinslyfjameðferð n=272
	CPS ≥ 1 til < 10		CPS ≥ 10	
Heildarlifun Hættuhlutfall (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall (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)

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samsett meðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á ólagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Hættuhlutfall (pembrolizumab samsett meðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

§ Svörun: Besta hlutlæga svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

Gallvegakrabbamein

KEYNOTE-966: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið, óskurðtækt eða með meinvörpum, gallvegakrabbamein

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með gemcitabini og cisplatini var rannsökuð í KEYNOTE-966, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 1.069 sjúklingum með staðbundið langt gengið, óskurðtækt eða með meinvörpum, gallvegakrabbamein, sem höfðu ekki fengið altæka meðferð við langt gengnum sjúkdómi. Sjúklingar voru skráðir í rannsóknina án tillits til PD-L1 tjáningar. Sjúklingar urðu að hafa haft viðunandi bilirúbíngildi í sermi ($\leq 1,5$ -föld eðlileg efri mörk eða tengt bilirúbín $\leq$ eðlileg efri mörk hjá þátttakendum með heildarbilirúbín $> 1,5$ -föld eðlileg efri mörk) og klínískt marktæk gallteppa þurfti að vera gengin til baka fyrir slembiröðun. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar á seinustu 2 árum eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir landsvæðum (Asía eða önnur landsvæði), staðbundið langt gengið eða með meinvörpum, og upprunastað (gallblaðra, gallrásakrabbamein í lifur eða utan lifrar).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópin:

- Pembrolizumab 200 mg á degi 1 ásamt gemcitabini 1.000 mg/m² og cisplatini 25 mg/m² á degi 1 og degi 8 á 3 vikna fresti
- Lyfleysa á degi 1 ásamt gemcitabini 1.000 mg/m² og cisplatini 25 mg/m² á degi 1 og degi 8 á 3 vikna fresti

Í öllum tilvikum var rannsóknarlyfið gefið með innrennsli í bláæð. Meðferð var haldið áfram þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómur ágerðist. Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram í að hámarki 35 lotur eða í u.þ.b. 24 mánuði. Meðferð með cisplatini gat að hámarki verið 8 lotur og meðferð með gemcitabini gat verið lengri en 8 lotur. Ástand æxlis var metið við upphaf og síðan á 6 vikna fresti í 54 vikur og eftir það á 12 vikna fresti.

Einkenni rannsóknarþýðisins voru miðgildi aldurs 64 ár (á bilinu: 23 til 85), 47% voru 65 ára eða eldri; 52% voru karlar; 49% hvítir, 46% asískir; 46% voru með ECOG færnis skor 0 og 54% með ECOG færnis skor 1; 31% sjúklinga voru með sögu um lifrabólgu B og 3% með sögu um lifrabólgu C.

Aðalútkomumæling verkunar var heildarlifun (OS) og aukaútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar (PFS), hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR) metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Rannsóknin sýndi fram á tölfraðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar í lokagreiningunni hjá sjúklingum sem fengu samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð. Í töflu 54 er samantekt á lykilniðurstöðum verkunar og myndir 58 og 59 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir PFS og OS samkvæmt lokagreiningunni með miðgildi eftirfylgni 11,6 mánuðir (á bilinu: 0,2 til 37,5 mánuðir).

Tafla 54: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-966

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti ásamt gemcitabini/cisplatini n=533	Lyfleysa ásamt gemcitabini/cisplatini n=536
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	414 (78%)	443 (83%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-gildi†	0,0034	
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	428 (80%)	448 (84%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-gildi‡	0,0171	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR% (95% CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Algjör svörun	2,6%	1,7%
Hlutasvörun	26,6%	26,7%
p-gildi ^a	0,3610	
Lengd svörunar ^{§, ¶}		
Mánuðir, miðgildi (bil)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir [¶]	65%	55%
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir [¶]	38%	27%

* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi. Niðurstöður fyrir OS náðu fyrirframskilgreindu einhliða marktektarmörkum 0,0200

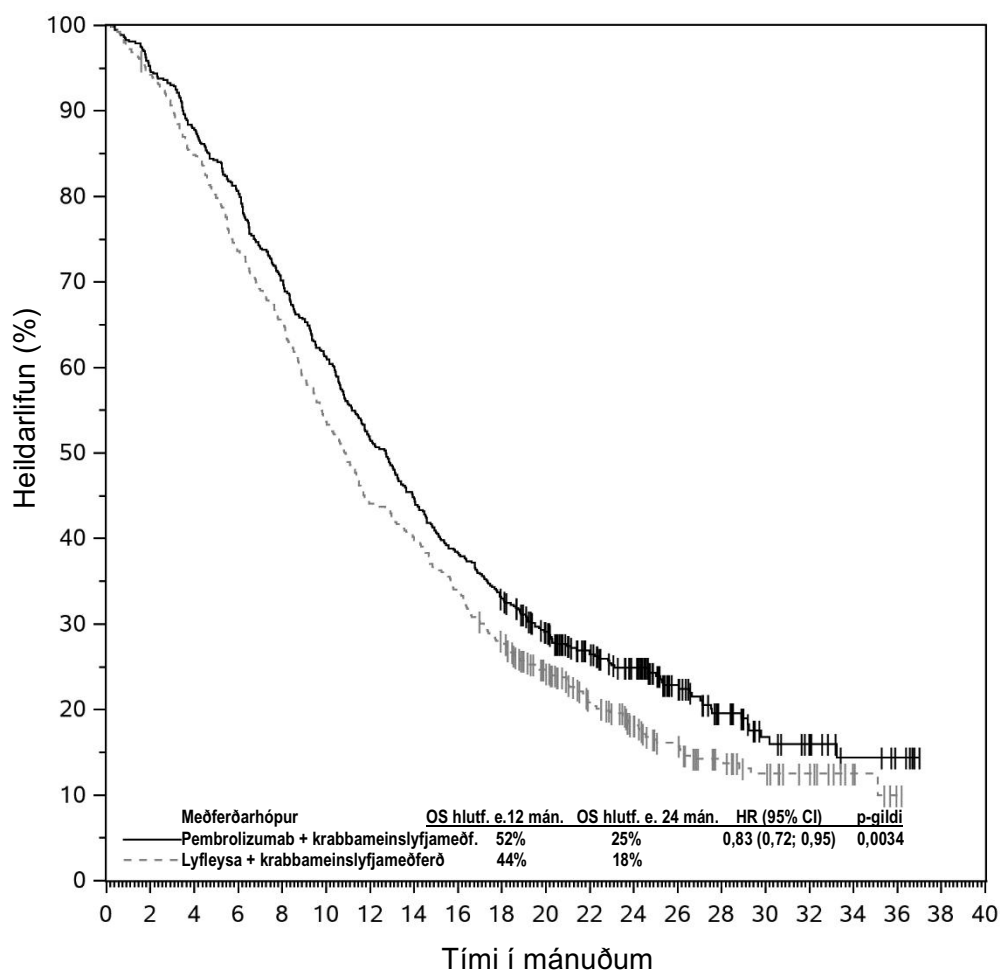
‡ Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi. Niðurstöður fyrir PFS náðu ekki fyrirframskilgreindum einhliða marktektarmörkum 0,0125

^α Einhliða p-gildi byggt á lagskiptri aðferð Miettinen og Nurminen. Niðurstöður fyrir ORR náðu ekki fyrirframskilgreindum einhliða marktektarmörkum 0,0125

[§] Byggt á sjúklingum með hlutlæga svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á Kaplan-Meier mati

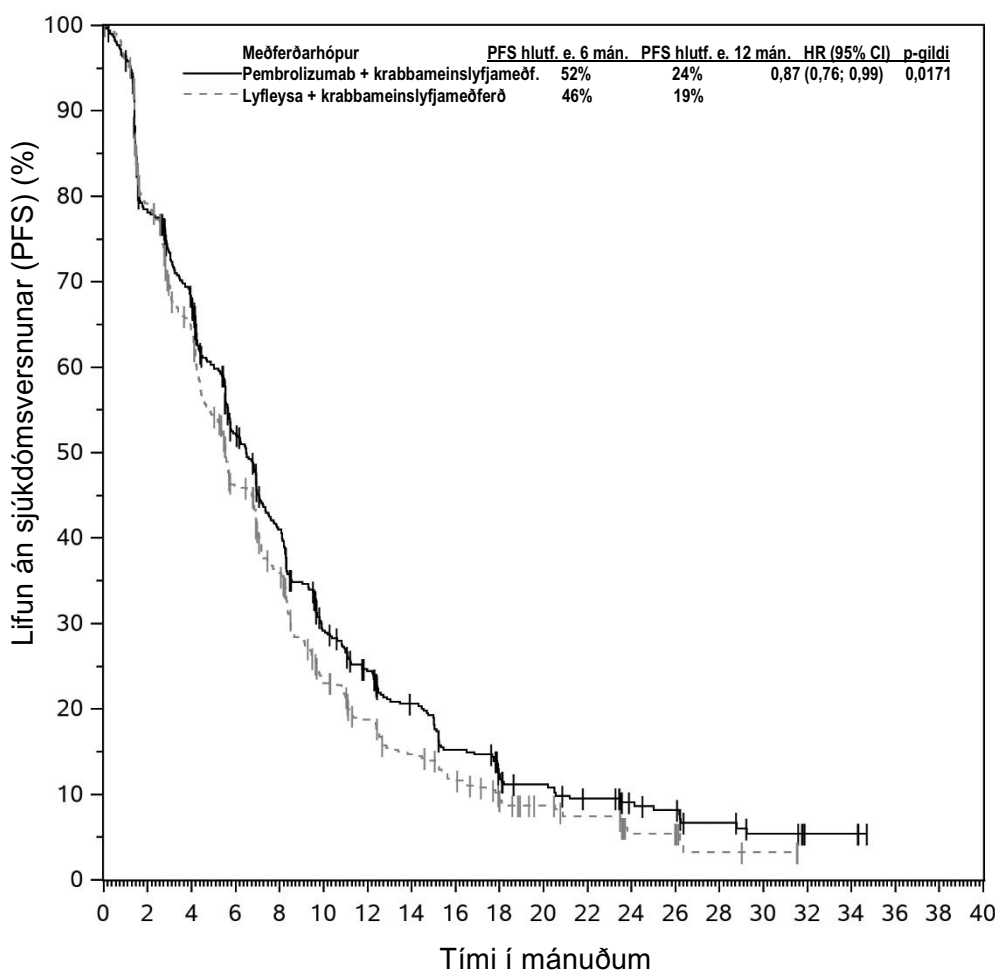
**Mynd 58: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-966
(þýði samkvæmt meðferðaráætlun)**



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 59: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-966 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu

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

Aldraðir

Samanburður á sjúklingum ≥ 75 ára og yngri sjúklingum sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð leiddi ekki í ljós neinn heildarmun á öryggi. Samkvæmt takmörkuðum öryggisupplýsingum frá sjúklingum ≥ 75 ára þoldist pembrolizumab síður, þegar það er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð, hjá sjúklingum ≥ 75 ára borið saman við yngri sjúklinga. Sjá upplýsingar um verkun hjá sjúklingum ≥ 75 ára í viðkomandi kafla fyrir hverja ábendingu.

Börn

Í KEYNOTE-051 var 161 sjúklingi á barnsaldri (62 börn á aldrinum frá 9 mánaða til yngri en 12 ára og 99 unglingar á aldrinum frá 12 ára til 17 ára), með langt gengið sortuæxli eða PD-L1 jákvæð langt gengin endurkomin föst æxli eða sem svara ekki meðferð eða eitlaæxli, gefið pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti. Miðgildi fjölda skammta pembrolizumabs hjá öllum sjúklingum var 4 skammtar (á bilinu 1-35 skammtar) og 138 sjúklingar (85,7%) fengu 2 skammta af pembrolizumabi eða fleiri. Þátttakendur í rannsókninni höfðu í heildina 28 æxlisgerðir samkvæmt frumgreiningu. Vefjafræðilega voru algengustu æxlisgerðir Hodgkin eitlaæxli (13,7%), margfrumna taugakímsæxli (9,3%), taugakímsæxli (6,2%), beinsarkmein (6,2%) og sortuæxli (5,6%). Af sjúklingunum 161 sem tók þátt voru 137 með föst æxli, 22 með Hodgkin eitlaæxli og 2 með önnur eitlaæxli. Hjá sjúklingum með föst æxli og önnur eitlaæxli var ORR 5,8%, engir sjúklingar fengu algjöra svörun og 8 sjúklingar (5,8%) fengu hlutasvörun. Hjá þýðinu sem var með Hodgkin eitlaæxli (n=22) sem voru sjúklingar á aldrinum 11 til 17 ára voru einkenni við upphaf miðgildi aldurs 15 ár; 64% voru karlar; 68% hvítir; 77% voru með Lansky/Karnofsky stig 90-100 og 23% voru með 70-80 stig. Áttatíu og sex prósent

höfðu áður fengið tvær eða fleiri meðferðir og 64% voru með 3. stigs sjúkdóm eða meira. Hjá þessum börnum með Hodgkin eitlaæxli var ORR 54,5% metið með BICR í samræmi við viðmið IWG 2007, 1 sjúklingur (4,5%) fékk algjöra svörun og 11 sjúklingar (50,0%) fengu hlutasvörun og ORR metið samkvæmt viðmiði Lugano 2014 var 63,6%, 4 sjúklingar (18,2%) fengu algjöra svörun og 10 sjúklingar (45,5%) fengu hlutasvörun. Upplýsingar úr klínískum rannsóknum á sortuæxli hjá unglingum eru mjög takmarkaðar og notaðar hafa verið yfirfærðar upplýsingar um fullorðna til að staðfesta verkun. Hjá þeim 5 unglingum, með langt gengið sortuæxli, sem tóku þátt og fengu meðferð í KEYNOTE-51, fékk enginn sjúklingur algjöra svörun eða hlutasvörun og 1 sjúklingur var með stöðugan sjúkdóm.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á pembrolizumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á Hodgkin eitlaæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf pembrolizumabs voru rannsökuð hjá 2.993 sjúklingum með sortuæxli óskurðtækt eða með meinvörpum, lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð eða þekjuvefskrabbamein sem fengu skammta á bilinu 1 til 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti, 2 til 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti eða 200 mg á 3 vikna fresti

Frásög

Pembrolizumab er gefið í bláæð og aðgengi er því tafarlaust og algjört.

Dreifing

Í samræmi við takmarkaða dreifingu utan æða er dreifingarúmmál pembrolizumabs við jafnvægi lítið (~6,0 l; CV: 20%). Eins og gera má ráð fyrir þegar um mótefni er að ræða binst pembrolizumab ekki plasmapróteinum á sértækan hátt.

Umbrot

Pembrolizumab brotnar niður með ósértæku ferli. Umbrot stuðla ekki að úthreinsun þess.

Brotthvarf

Úthreinsun pembrolizumabs er u.þ.b. 23% minni (margfeldismeðaltal, 195 ml/dag [CV%: 40%]) eftir að hámarksbreytingu við jafnvægi er náð borið saman við fyrsta skammtinn (252 ml/dag [CV%: 37%]); þessi minnkun á úthreinsun með tímanum er ekki talin vera klínískt mikilvæg. Margfeldismeðaltal (CV%) fyrir lokahelmingunartímann ($t_{1/2}$) er 22 dagar (32%) við jafnvægi.

Línulegt/ólínulegt samband

Samkvæmt hámarksþéttni (C_{max}) eða flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC) eykst útsetning fyrir pembrolizumabi í réttu hlutfalli við skammta á skammtabili verkunar. Jafnvægisþéttni pembrolizumabs var náð eftir 16 vikur með endurteknum skömmtum með 3 vikna millibili og altæk uppsöfnun var 2,1-föld. Miðgildi lágþéttni (C_{trough}) við jafnvægi var u.þ.b. 22 mÍkróg/ml eftir 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti og 29 mÍkróg/ml eftir 200 mg á 3 vikna fresti. Miðgildi flatarmáls undir þéttni-tíma ferli við jafnvægi í 3 vikur ($AUC_{0-3weeks}$) var 794 mÍkróg•sólarhring/ml eftir skömmun 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti og 1.053 mÍkróg•sólarhring/ml eftir 200 mg skammt á 3 vikna fresti.

Eftir gjöf pembrolizumabs 200 mg á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli, var C_{trough} við jafnvægi allt að 40% hærra en í öðrum æxlistegundum við sömu skömmun, hins vegar er lágþéttni innan svipaðs bils. Enginn markverður munur er á miðgildi C_{max} við hefðbundið Hodgkins eitlaæxli og við aðrar æxlistegundir. Byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum um öryggi við hefðbundið Hodgkins eitlaæxli og við aðrar æxlistegundir hefur þessi munur enga klíníska þýðingu.

Sérstakir hópar

Áhrif ýmissa breyta á lyfjahvörf pembrolizumabs voru metin í greiningu á lyfjahvörfum. Eftirfarandi þættir höfðu engin klínískt mikilvæg áhrif á úthreinsun pembrolizumabs: aldur (á bilinu 15-94 ára), kyn, kynþáttur, vægt eða meðalskert nýrnastarfsemi, vægt eða meðalskert lifrarstarfsemi og æxlisbyrði. Tengsl líkamsþyngdar og úthreinsunar styðja notkun fastra skammta eða skammta byggða á líkamsþyngd til þess að ná fullnægjandi og svipaðri stjórn á útsetningu. Hjá sjúklingum á barnsaldri (≥ 3 til 17 ára) er útsetning fyrir pembrolizumabi eftir skömmtun 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti sambærileg við sömu skömmtun hjá fullorðnum.

Skert nýrnastarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum voru áhrif skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun pembrolizumabs metin hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Enginn klínískur munur sem skiptir máli á úthreinsun pembrolizumabs kom fram hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Pembrolizumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum voru áhrif skertrar lifrarstarfsemi á úthreinsun pembrolizumabs metin hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (skilgreint samkvæmt viðmiðum US National Cancer Institute á truflun á lifrarstarfsemi) samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Enginn klínískur munur sem skiptir máli á úthreinsun pembrolizumabs kom fram hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Pembrolizumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi pembrolizumabs var metið í rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta í 1 mánuð og í 6 mánuði hjá krabbaloðöpum sem fengu 6, 40 eða 200 mg/kg líkamsþyngdar einu sinni í viku í bláæð í eins mánaða rannsókninni og einu sinni á 2 vikna fresti í 6 mánaða rannsókninni. Í kjölfarið fylgdi 4 mánaða tímabil án meðferðar. Engar marktækar niðurstöður varðandi eiturvekun komu fram og mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) í báðum rannsóknunum voru ≥ 200 mg/kg líkamsþyngdar sem gaf margfeldi útsetningar 19- og 94-falda útsetningu hjá mönnum við skammta 10 og 2 mg/kg líkamsþyngdar, tilgreint í sömu röð. Margfeldi útsetningar milli NOAEL og 200 mg skammts fyrir menn var 74.

Dýrarrannsóknir á áhrif á æxlun hafa ekki verið gerðar með pembrolizumabi. Talið er að PD-1/PD-L1 ferlið taki þátt í að viðhalda þoli fyrir fóstroinu alla meðgönguna. Sýnt hefur verið fram á í þungunarlíkönum hjá nagdýrum að hömlun PD-L1 boða trufla þol fyrir fóstroinu og auki fósturdaða.

Rannsóknir á frjósemi hjá dýrum hafa ekki verið gerðar með pembrolizumabi. Í 1 mánaða og 6 mánaða rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá öpum voru engin greinanleg áhrif á æxlunarfæri hjá karl- og kvendýrum, hins vegar voru mörg dýranna í rannsóknunum ekki kynþroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín

L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat

Súkrósi

Polýsorbit 80 (E 433)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

2 ár.

Eftir blöndun innrennslislausnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í allt að 42 daga við 2°C til 8°C eða 23°C til 27°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eftir þynningu. Þynnt lausn má ekki frjósa. Ef lausnin er ekki notuð strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 7 dagar við 2°C til 8°C, eða 12 klst. við stofuhita, nema þynning hafi verið gerð með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður. Þegar lyfið er geymt í kæli þarf að láta hettuglösinn og/eða innrennslispokana ná stofuhita fyrir notkun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

4 ml af þykkni í 10 ml gegnsæju glerhettuglasi af gerð I með húðuðum gráum klóróbútýl- eða brómóbútýltappa og álinnsgli með dökkbláu smelluloki sem innihalda 100 mg pembrolizumab.

Pakkningastærðir: eitt eða tvö hettuglös í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur og gjöf innrennslisins

- Ekki má hrista hettuglasið.
- Leyfið hettuglasinu að ná stofuhita (við eða undir 25°C).
- Fyrir þynningu má hettuglasið með vökvanum vera utan kælis (við eða undir 25°C) í allt að 24 klukkustundir.
- Fyrir gjöf á alltaf að skoða stungulyf með tilliti til agna eða mislitunar. Þykknið er tær eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus til lítið eitt gulleit lausn. Ekki á að nota innihald hettuglassins ef einhverjar agnir koma í ljós.
- Dragið það magn upp sem á að nota, allt að 4 ml (100 mg) af þykkni og færið yfir í innrennslispoka með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða glúkósalausn 50 mg/ml (5%) til þess að útbúa þynnta lausn með endanlega þéttni á bilinu 1 til 10 mg/ml. Hvert hettuglas inniheldur 0,25 ml yfirmagn (heildarinnihald í hettuglasi er 4,25 ml) til þess að tryggja að hægt sé að nota 4 ml af þykkni. Blandið þynntu lausnina með því að snúa pokaum rólega á hvolf.
- Þegar lyfið er geymt í kæli þarf að láta hettuglösinn og/eða innrennslispokana ná stofuhita fyrir notkun. Hálfglærar til hvítar próteinkenndar agnir geta sést í þynntri lausn. Innrennslislausnina á að gefa í bláæð á 30 mínútum með slöngu með sæfðri síu sem er án sótthitavalda (non-pyrogenic) og með litla próteinbindingu gatastærð 0,2 til 5 míkrom eða viðbættri síu.
- Ekki á að gefa önnur lyf um sömu innrennslisslöngu.
- KEYTRUDA er eingöngu einnota. Fleygið því sem kann að vera eftir í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júlí 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. mars 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

KEYTRUDA 395 mg stungulyf, lausn

KEYTRUDA 790 mg stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

KEYTRUDA 395 mg stungulyf, lausn

Eitt hettuglas með 2,4 ml af stungulyfi inniheldur 395 mg af pembrolizumabi.

KEYTRUDA 790 mg stungulyf, lausn

Eitt hettuglas með 4,8 ml af stungulyfi inniheldur 790 mg af pembrolizumabi.

Hver ml af lausn inniheldur 165 mg af pembrolizumabi.

Pembrolizumab er einstofna manna and-PD-1 (anti-programmed cell death-1) mótefni (IgG4/kappa mótefnaflokkur með stöðuga breytingu á röð á Fc svæði) framleitt í eggjastokkafrumum kínverskra hamstra með DNA raðbrigðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,2 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml af lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus til lítið eitt gulleit lausn, pH 5,3 – 5,9.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sortuæxli

KEYTRUDA er ætlað sem einlyfjameðferð við langt gengnu sortuæxli (óskurðtæku eða með meinvörpum) hjá fullorðnum.

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað sem viðbótarmeðferð við sortuæxli á stigi IIB, IIC eða III hjá fullorðnum sem gengist hafa undir algjört brottmál (sjá kafla 5.1).

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC)

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi sem formeðferð og síðan áframhaldandi sem viðbótarmeðferð eitt og sér, er ætlað til meðferðar við skurðtæku lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá fullorðnum sem eru í mikilli hættu á endurkomu (forsendur fyrir vali, sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað sem viðbótarmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá fullorðnum sem eru í mikilli hættu á endurkomu eftir algjört brottmál og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi (forsendur fyrir vali, sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað sem fyrstavalismeðferð (first-line treatment) við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum, hjá fullorðnum með æxli með PD-L1 tjáningu $\geq 50\%$ TPS (tumour proportion score), án EGFR eða ALK jákvæðra stökkbreytinga í æxli.

KEYTRUDA í samsettri meðferð með pemetrexed og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi er ætlað sem fyrstavalismeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð og ekki af flöguþekjugerð, með meinvörpum, hjá fullorðnum með æxli án EGFR eða ALK jákvæðra stökkbreytinga í æxli.

KEYTRUDA í samsettri meðferð með carboplatini og paclitaxeli eða nab-paclitaxeli er ætlað sem fyrstavalismeðferð við flöguþekjukrabbameini í lungum sem ekki er af smáfrumugerð, með meinvörpum hjá fullorðnum.

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundnu langt gengnu eða með meinvörpum hjá fullorðnum þar sem æxlin eru með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$ TPS og sem hafa fengið a.m.k. eina krabbameinslyfjameðferð áður. Sjúklingar með EGFR eða ALK jákvæðar stökkbreytingar í æxli eiga að fá marksækna meðferð áður en KEYTRUDA er gefið.

Illkynja miðþekjuæxli í fleiðru (MPM)

KEYTRUDA í samsettri meðferð með pemetrexedi og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi er ætlað sem fyrstavalismeðferð hjá fullorðnum með illkynja óskurðtækt miðþekjuæxli í fleiðru sem ekki er með þekjulíka vefjagerð.

Hefðbundið Hodgkins eitlaæxli (cHL)

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð og samgena stofnfrumuígræðsla (ASCT) hefur brugðist, eða eftir minnst tvær fyrri meðferðir þegar samgena stofnfrumuígræðsla kemur ekki til greina sem meðferðarúrræði.

Þvagfæraþekjukrabbamein

KEYTRUDA í samsettri meðferð með enfortumab vedotini er ætlað sem fyrstavalismeðferð við þvagfæraþekjukrabbameini sem er óskurðtækt eða með meinvörpum hjá fullorðnum.

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við þvagfæraþekjukrabbameini sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum hjá fullorðnum sem hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf (sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við þvagfæraþekjukrabbameini sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum hjá fullorðnum, þegar krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin hentar ekki, sem eru með æxli sem tjá PD-L1 með CPS (combined positive score) ≥ 10 (sjá kafla 5.1).

Flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi (HNSCC)

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við skurðtæku staðbundnu langt gengnu flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi sem formeðferð, áframhaldið sem viðbótarmeðferð ásamt geislameðferð með eða án cisplatini samhliða og síðan sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum, sem eru með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með platínulyfi og 5-fluorouracil (5-FU) krabbameinslyfjameðferð er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi með meinvörpum eða óskurðtækt endurkomið hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 (sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi, sem er endurkomið eða með meinvörpum hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með TPS $\geq 50\%$ og versnun á eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf (sjá kafla 5.1).

Nýrnafrumukrabbamein (RCC)

KEYTRUDA í samsettri meðferð með axitinibi er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA í samsettri meðferð með lenvatinibi er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum með nýrnafrumukrabbamein, í aukinni hættu á endurkomu eftir nýranám eða eftir nýranám og brottnám meinvarpa (forsendur fyrir vali, sjá kafla 5.1).

Krabbamein með mikinn óstöðugleika í örtunglum (microsatellite instability high (MSI-H)) eða óvirkni í mispörunarviðgerð (MMR óvirkni (mismatch repair deficient - dMMR))

Krabbamein í ristli eða endaparmi (CRC)

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað fyrir fullorðna með MSI-H eða dMMR krabbamein í ristli eða endaparmi samkvæmt eftirfarandi:

- sem fyrstavalsmeðferð við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum;
- sem meðferð við krabbameini í ristli eða endaparmi, óskurðtæku eða með meinvörpum, eftir fyrri samsetta meðferð sem innihélt flúorópýrímídín.

Krabbamein sem ekki er í ristli eða endaparmi

KEYTRUDA sem einlyfjameðferð er ætlað við MSI-H eða dMMR æxlum hjá fullorðnum með:

- legslímukrabbamein langt gengið eða endurkomið sem hefur ágerst við eða eftir fyrri meðferð sem innihélt platínulyf, óháð meðferðaráætlun, þegar læknaði skurðaðgerð eða geislameðferð eiga ekki við;
- krabbamein í maga, þörmum, smáþörmum eða gallvegi, óskurðtæk eða með meinvörpum og sjúkdómur hefur ágerst við eða eftir a.m.k. eina fyrri meðferð.

Krabbamein í vélinda

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi og flúorópýrímídíni er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við krabbameini í vélinda sem er staðbundið langt gengið, óskurðtækt eða með meinvörpum hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 10 (sjá kafla 5.1).

Þríneikvætt brjóstakrabbamein (TNBC)

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð sem formeðferð og síðan áframhaldandi sem viðbótarmeðferð eitt og sér eftir skurðaðgerð, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum einstaklingum með staðbundið langt gengið eða þríneikvætt brjóstakrabbamein á frumstigi með mikla hættu á endurkomu (sjá kafla 5.1).

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð er ætlað til meðferðar við þríneikvæðu brjóstakrabbameini sem er staðbundið, endurkomið og óskurðtækt eða með meinvörpum hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 10 og sem hafa ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við meinvörpum (sjá kafla 5.1).

Legslímukrabbamein (EC)

KEYTRUDA í samsettri meðferð með carboplatini og paclitaxeli er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu eða endurkomnu krabbameini með uppruna í legslímu hjá fullorðnum, þegar altæk meðferð á við.

KEYTRUDA í samsettri meðferð með lenvatinibi er ætlað til meðferðar við langt gengnu eða endurkomnu legslímukrabbameini hjá fullorðnum þegar sjúkdómur hefur ágerst meðan á fyrri meðferð sem inniheldur platínulyf stóð eða að henni lokinni óháð meðferðaráætlun, þegar læknaði skurðaðgerð eða geislameðferð eiga ekki við.

Leghálskrabbamein

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð (chemoradiotherapy) (ytri geislameðferð staðbundinna æxla fylgt eftir með nærgeislun) er ætlað til meðferðar við staðbundnu langt gengnu leghálskrabbameini á FIGO 2014 stigi III – IVA hjá fullorðnum sem hafa ekki fengið endanlega meðferð (definitive therapy) áður.

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs er ætlað til meðferðar á leghálskrabbameini sem er viðvarandi (persistent) er endurkomið eða með meinvörpum hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 .

Kirtilkrabbamein í maga eða á mótum maga og vélinda

KEYTRUDA í samsettri meðferð með trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð með flúorópýrímidínlyfi og platínulyfi, er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku eða með meinvörpum HER2-jákvæðu kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með flúorópýrímidínlyfi og platínulyfi er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku eða með meinvörpum HER2-neikvæðu kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda hjá fullorðnum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 (sjá kafla 5.1).

Gallvegakrabbamein (BTC)

KEYTRUDA í samsettri meðferð með gemcitabini og cisplatini er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku eða með meinvörpum, gallvegakrabbameini hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu í krabbameinslækningum á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Sjúklingar sem fá pembrolizumab í bláæð geta skipt yfir í pembrolizumab undir húð við gjöf næsta áætlaða skammts. Sjúklingar sem fá pembrolizumab undir húð geta skipt yfir í pembrolizumab í bláæð við gjöf næsta áætlaða skammts.

Prófað fyrir PD-L1

Sé val á sjúklingum til meðferðar með KEYTRUDA byggt á PD-L1 tjáningu æxlis tilgreint í ábendingu, skal það staðfest með gilduðu prófi (sjá kafla 4.1, 4.4, 4.8 og 5.1).

Prófað fyrir MSI/MMR

Ef val á sjúklingum fyrir meðferð með KEYTRUDA sem byggist á MSI-H/dMMR stöðu æxlis er tilgreint í ábendingu, skal það staðfest með gilduðu prófi (sjá kafla 4.1 og 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af KEYTRUDA stungulyfi hjá fullorðnum er annaðhvort:

- 395 mg á 3 vikna fresti gefið sem inndæling undir húð á 1 mínútu eða
- 790 mg á 6 vikna fresti gefið sem inndæling undir húð á 2 mínútum.

Við notkun í samsettri meðferð sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir lyf í samsettu meðferðinni.

Sjúklingar eiga að fá meðferð með KEYTRUDA þangað til sjúkdómur versnar eða eiturvekanir eru óásættanlegar (og allt að hámarksmeðferðarlengd, ef tilgreint fyrir ábendinguna). Ódæmigerð svörun (þ.e. skammvinn stækkun æxlis í upphafi eða nýjar smáar vefjaskemmdir á fyrstu mánuðunum og minnkun æxlis í kjölfarið) hefur komið fram. Ráðlagt er að halda meðferð áfram hjá klínískt stöðugum sjúklingum með vísbendingar um versnun sjúkdóms í upphafi þar til versnun sjúkdóms hefur verið staðfest.

Sem viðbótarmeðferð við sortuæxli, lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða nýrnafrumukrabbameini skal KEYTRUDA gefið þar til sjúkdómur tekur sig upp aftur, eiturvekun verður óásættanleg eða í allt að eitt ár.

Sem formeðferð og viðbótarmeðferð við skurðtæku lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eiga sjúklingar að fá formeðferð með KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með 4 skömmtum af 395 mg á 3 vikna fresti eða 2 skömmtum af 790 mg á 6 vikna fresti eða fram að versnun sjúkdóms sem útilokar læknaði skurðaðgerð (definitive surgery) eða ef óásættanleg eiturvekun kemur fram, fylgt eftir með viðbótarmeðferð með KEYTRUDA einlyfjameðferð með 13 skömmtum af 395 mg á 3 vikna fresti eða 7 skömmtum af 790 mg á 6 vikna fresti eða þar til sjúkdómur tekur sig upp aftur eða óásættanleg eiturvekun kemur fram. Sjúklingar sem finna fyrir versnun sjúkdóms sem útilokar læknaði skurðaðgerð eða óásættanlegri eiturvekun sem tengist KEYTRUDA sem formeðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð, eiga ekki að fá einlyfjameðferð með KEYTRUDA sem viðbótarmeðferð.

Sem formeðferð og viðbótarmeðferð við skurðtæku staðbundnu langt gengnu flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi, eiga sjúklingar að fá formeðferð með KEYTRUDA sem einlyfjameðferð með 2 skömmtum af 395 mg á 3 vikna fresti eða 1 skammti af 790 mg eða fram að versnun sjúkdóms sem útilokar læknaði skurðaðgerð eða ef óásættanleg eiturvekun kemur fram, fylgt eftir með viðbótarmeðferð með KEYTRUDA ásamt geislum með eða án cisplatini samhliða með 3 skömmtum af 395 mg á 3 vikna fresti eða 2 skömmtum af 790 mg á 6 vikna fresti sem áframhaldið er með KEYTRUDA sem einlyfjameðferð með 12 skömmtum af 395 mg á 3 vikna fresti eða 6 skömmtum af 790 mg á 6 vikna fresti eða þar til sjúkdómur tekur sig upp að nýju eða óásættanleg eiturvekun kemur fram. Sjúklingar sem finna fyrir versnun sjúkdóms sem útilokar læknaði skurðaðgerð eða óásættanlegri eiturvekun sem tengist KEYTRUDA einlyfjameðferð sem formeðferð eiga ekki að fá KEYTRUDA ásamt geislum með eða án cisplatins samhliða sem viðbótarmeðferð.

Sem formeðferð og viðbótarmeðferð við þríneikvæðu brjóstakrabbameini eiga sjúklingar að fá formeðferð með KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð með 8 skömmtum af 395 mg á 3 vikna fresti eða 4 skömmtum af 790 mg á 6 vikna fresti eða fram að versnun sjúkdóms sem útilokar læknaði skurðaðgerð eða ef óásættanleg eiturvekun kemur fram, fylgt eftir með viðbótarmeðferð með KEYTRUDA einlyfjameðferð með 9 skömmtum af 395 mg á 3 vikna fresti eða 5 skömmtum af 790 mg á 6 vikna fresti eða þar til sjúkdómur tekur sig upp aftur eða óásættanleg eiturvekun kemur fram. Sjúklingar sem finna fyrir versnun sjúkdóms sem útilokar læknaði skurðaðgerð eða óásættanlegri eiturvekun sem tengist KEYTRUDA sem formeðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð, eiga ekki að fá einlyfjameðferð með KEYTRUDA sem viðbótarmeðferð.

Við staðbundnu langt gengnu leghálskrabbameini eiga sjúklingar að fá meðferð með KEYTRUDA samhliða krabbameinslyfja- og geislameðferð, sem fylgt er eftir með KEYTRUDA einlyfjameðferð. KEYTRUDA má gefa sem 395 mg á 3 vikna fresti eða 790 mg á 6 vikna fresti þar til sjúkdómur ágerist, óásættanlegar eiturverkanir koma fram eða í allt að 24 mánuði.

Frestun skammta eða stöðvun meðferðar (sjá einnig kafla 4.4)

Engin skammtaminnkun KEYTRUDA er ráðlögð. Fresta skal eða hætta KEYTRUDA meðferð til að bregðast við aukaverkunum eins og lýst er í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar breytingar á meðferð með KEYTRUDA

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir	Alvarleiki	Breyting á meðferð
Lungnabólga (pneumonitis)	2. stigs	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	3. eða 4. Stigs eða endurkoma 2. Stigs	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Ristilbólga	2. eða 3. Stigs	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	4. stigs eða endurkoma 3. Stigs	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Nýrnabólga	2. stigs með kreatínín > 1,5 til ≤ 3-föld eðlileg efri mörk	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	≥ 3. Stigs með kreatínín > 3-föld eðlileg efri mörk	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Innkirtlakvillar	2. stigs nýrnahettubarkarskerðing (adrenal insufficiency) og heiladingulsbólga	Fresta meðferð þar til stjórn hefur náðst með hormónauppbót
	3. eða 4. Stigs nýrnahettubarkarskerðing eða heiladingulsbólga með einkennum Sykursýki af tegund 1 í tengslum við ≥ 3. Stigs blóðsykurshækkun (glúkósi > 250 mg/dl eða > 13,9 mmól/l) eða í tengslum við ketónblóðsýringu Ofstarfsemi skjaldkirtils ≥ 3. Stigs	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1* Hjá sjúklingum með 3. Eða 4. Stigs innkirtlakvilla sem ganga til baka að 2. Stigs eða lægra og stjórn næst á með hormónauppbótarmeðferð, ef henni hefur verið beitt, má hugleiða áframhaldandi meðferð með pembrolizumabi þegar dregið hefur verið úr notkun barkstera smám saman, ef þess þarf. Að öðrum kosti á að hætta meðferð.
	Vanstarfsemi skjaldkirtils	Hægt er að ná stjórn á vanstarfsemi skjaldkirtils með uppbótarmeðferð án þess að gera hlé á meðferð.
Lifrabólga ATHUGIÐ: vegna sjúklinga með nýrnafrumkrabbamein sem fá meðferð með pembrolizumabi í samsettri meðferð með axitinibi með hækkun lifrarendíma, sjá	2. stigs með aspartat aminótransferasa (ASAT) eða alanín aminótransferasa (ALAT) > 3 til 5-föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín > 1,5 til 3-föld eðlileg efri mörk	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	Stig ≥ 3 með ASAT eða ALAT > 5-föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín > 3-föld eðlileg efri mörk	Hætta meðferð fyrir fullt og allt

skammtaleiðbeiningar á eftir þessari töflu.	Við meinvörp í lifur og 2. Stigs hækkun á ASAT eða ALAT við upphaf, lifrabólga með ASAT eða ALAT hækkun $\geq 50\%$ sem varir ≥ 1 viku	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Húðviðbrögð	3. stigs eða grunur um Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	4. stigs eða staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir	Byggt á alvarleika og tegund aukaverkana (2. Eða 3. Stigs)	Fresta meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1*
	3. eða 4. Stigs hjartavöðvabólga 3. eða 4. Stigs heilabólga 3. eða 4. Stigs Guillain-Barré heilkenni	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
	4. stigs eða endurkoma 3. Stigs	Hætta meðferð fyrir fullt og allt
Innrennslistengd viðbrögð	3. eða 4. Stigs	Hætta meðferð fyrir fullt og allt

Athugið: Stigun eiturvekana er í samræmi við National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Ef meðferðartengdar eiturvekanir ganga ekki til baka að stigi 0-1 innan 12 vikna eftir síðasta skammt af KEYTRUDA eða ef ekki er hægt að minnka skammta barkstera í ≤ 10 mg prednisón eða jafngildi þess á sólarhring innan 12 vikna, á að hætta notkun KEYTRUDA fyrir fullt og allt.

Öryggi þess að hefja aftur pembrolizumab meðferð hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ónæmismiðlaða hjartavöðvabólgu liggur ekki fyrir.

Notkun KEYTRUDA, sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð, á að hætta fyrir fullt og allt vegna 4. Stigs aukaverkana eða endurkomu 3. Stigs ónæmismiðlaðra aukaverkana nema annað sé tekið fram í töflu 1.

Gera á hlé á meðferð með KEYTRUDA vegna 4. Stigs eiturvekana á blóð, eingöngu hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1.

KEYTRUDA í samsettri meðferð með axitinibi við nýrnafrumukrabbameini

Sjá SmPC varðandi skömmtun á axitinibi handa sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fá meðferð með KEYTRUDA í samsettri meðferð með axitinibi. Þegar það er notað í samsettri meðferð með pembrolizumabi má íhuga skammtaaukningu axitinibs umfram 5 mg upphafsskammt, með sex vikna millibili eða lengra (sjá kafla 5.1).

Vegna hækkunar á lifrarendímum hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fá meðferð með KEYTRUDA í samsettri meðferð með axitinibi:

- Ef ALAT eða ASAT ≥ 3 -föld eðlileg efri mörk en < 10 -föld eðlileg efri mörk án heildarbilirúbíns samhliða ≥ 2 -föld eðlileg efri mörk, skal gera hlé á gjöf bæði KEYTRUDA og axitinibs þar til aukaverkanirnar hafa gengið til baka að stigi 0-1. Íhuga má meðferð með barksterum. Íhuga má að hefja gjöf að nýju (rechallenge) með stöku lyfi eða með báðum lyfjum í lotum (sequential rechallenge) þegar einkenni hafa gengið til baka. Ef gjöf axitinibs er reynd að nýju skal íhuga að minnka skammta eins og tekið er fram í SmPC fyrir axitinib.
- Ef ALAT eða ASAT ≥ 10 -föld eðlileg efri mörk eða > 3 -föld eðlileg efri mörk og heildarbilirúbín samhliða ≥ 2 -föld eðlileg efri mörk skal hætta notkun bæði KEYTRUDA og axitinibs fyrir fullt og allt og íhuga má meðferð með barksterum.

KEYTRUDA í samsettri meðferð með lenvatinibi

Í samsettri meðferð með lenvatinibi á að gera hlé á meðferð með öðru eða báðum lyfjunum ef við á. Fresta á gjöf lenvatinibs, minnka skammt eða stöðva meðferð í samræmi við leiðbeiningar í SmPC

fyrir lenvatinib fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi. Ekki er ráðlagt að minnka skammta KEYTRUDA.

Sjúklingar sem fá meðferð með KEYTRUDA eiga að fá sjúklingakort og þá verður að upplýsa um áhættu af notkun KEYTRUDA (sjá einnig fylgiseðil).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. KEYTRUDA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrastarfsemi. KEYTRUDA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun KEYTRUDA stungulyfs hjá börnum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir pembrolizumab í bláæð eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta fyrir KEYTRUDA stungulyf, lausn.

Lyfjagjöf

Til að draga úr hættu á lyfjamistökum er mikilvægt að skoða merkimiða hettuglassins til að tryggja að rétt lyfjaform (í bláæð eða undir húð) sé undirbúið og gefið sjúklingnum í samræmi við lyfjaávisun.

KEYTRUDA stungulyf, lausn er eingöngu til notkunar undir húð. Ekki má gefa KEYTRUDA stungulyf í bláæð.

Ekki má nota KEYTRUDA stungulyf, lausn í staðinn fyrir eða ásamt pembrolizumabi í bláæð því að ráðlögð skömmtun og íkomuleiðir eru ólíkar.

KEYTRUDA stungulyf, lausn er einungis ætlað til inndælingar undir húð, í læri eða kvið.

Taka á KEYTRUDA stungulyf, lausn úr kæli fyrir lyfjagjöf og leyfa lausninni að ná stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur. Sjá kafla 6.6 varðandi leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun KEYTRUDA stungulyfs fyrir lyfjagjöf.

Gefa á KEYTRUDA stungulyf með inndælingu undir húð á læri eða kvið, að undanskildu 5 cm svæði í kringum naflann. Ekki má gefa inndælingu í húð sem hefur orðið fyrir skaða, er aum, marin, með örmyndun, hreistruð eða hefur roðabletti. Skiptið um stungustað fyrir næstu inndælingar.

Meðan á meðferð með KEYTRUDA stungulyfi stendur á ekki gefa önnur lyf til notkunar undir húð á sama stungustað og KEYTRUDA stungulyf, lausn.

Þegar KEYTRUDA er gefið sem hluti af samsettri krabbameinslyfjameðferð sem gefin er í bláæð skal gefa KEYTRUDA fyrst.

Þegar KEYTRUDA er gefið sem hluti af samsettri meðferð með enfortumab vedotini á að gefa KEYTRUDA á eftir enfortumab vedotini ef það er gefið sama dag.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Mat á PD-L1 stöðu

Við mat á PD-L1 stöðu æxlisins eru vel gildaðar og áreiðanlegar mæliaðferðir mikilvægar til að forðast falskt neikvæðar eða falskt jákvæðar niðurstöður.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir þ.m.t. alvarleg og banvæn tilvik hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab. Flestar ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem komu fram meðan á meðferð með pembrolizumabi stóð gengu til baka og hægt var að ráða bót á þeim með því að gera hlé á meðferð með pembrolizumabi, gefa barkstera og/eða með stuðningsmeðferð. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir hafa einnig komið fram eftir síðasta skammt pembrolizumabs. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem hafa áhrif á fleiri en eitt líffærakerfi geta komið fram samtímis.

Ef grunur er um ónæmismiðlaðar aukaverkanir skal tryggja fullnægjandi mat til að staðfesta orsakir eða útiloka aðrar ástæður. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar á að fresta gjöf pembrolizumabs og gefa barkstera. Þegar einkenni hafa gengið til baka að ≤ 1 . stigi á að draga smám saman úr notkun barkstera og halda því áfram í a.m.k. einn mánuð. Byggt á takmörkuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem ekki var hægt að ná stjórn á með barksterum má hugleiða notkun annarra altækra ónæmisbælandi lyfja.

Notkun pembrolizumabs má hefja aftur innan 12 vikna frá seinasta skammti KEYTRUDA ef aukaverkanir ganga til baka að ≤ 1 . stigi og skammtur barkstera hefur verið minnkaður í ≤ 10 mg prednisón eða jafngildi þess á sólarhring.

Meðferð með pembrolizumabi verður að hætta fyrir fullt og allt vegna hvaða ónæmismiðluðu 3. stigs aukaverkunar sem er sem kemur aftur fram og vegna allra 4. stigs ónæmismiðlaðra eiturverkana, nema vegna innkirtlakvilla sem stjórn næst á með hormónauppbót (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Upplýsingar úr áhorfsrannsóknum benda til þess að hætta á ónæmismiðluðum aukaverkunum eftir meðferð með ónæmisvarðstöðvahemli geti verið aukin hjá sjúklingum með sjálfsnæmissjúkdóm samanborið við hjá sjúklingum sem ekki eru með sjálfsnæmissjúkdóm. Auk þess var algengt að undirliggjandi sjálfsnæmissjúkdómur blossaði upp en yfirleitt voru tilvikin væg og hægt að ráða bót á þeim.

Ónæmismiðluð lungnabólga (pneumonitis)

Greint hefur verið frá lungnabólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna lungnabólgu. Grunur um lungnabólgu á að staðfesta með myndgreiningu og útiloka aðrar orsakir. Gefa á barkstera við ≥ 2 . stigs tilvikum (upphafsskammtur 1-2 mg/kg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess og síðan á að draga smám saman úr skömmtum), fresta skal gjöf pembrolizumabs vegna 2. stigs lungnabólgu og hætta meðferð fyrir fullt og allt vegna 3. stigs, 4. stigs eða vegna 2. stigs lungnabólgu sem kemur aftur fram (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðluð ristilbólga

Greint hefur verið frá ristilbólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna ristilbólgu og útiloka aðrar orsakir. Gefa á barkstera við ≥ 2 . stigs tilvikum (upphafsskammtur 1-2 mg/kg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess og síðan á að draga smám saman úr skömmtum), fresta skal gjöf pembrolizumabs vegna 2. stigs eða 3. stigs ristilbólgu og hætta meðferð fyrir fullt og allt vegna 4. stigs ristilbólgu eða endurkomu 3. stigs (sjá kafla 4.2). Hafa skal í huga hugsanlega gatmyndun í meltingarvegi.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Greint hefur verið frá lifrabólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til breytinga á lifrarstarfsemi (við upphaf meðferðar, reglulega meðan á meðferðinni stendur og eins og við á samkvæmt klínísku mati) og einkennum lifrabólgu og útiloka aðrar orsakir. Gefa á barkstera (upphafsskammtur 0,5-1 mg/kg/sólarhring (við 2. stigs tilvikum) og 1-2 mg/kg/sólarhring (vegna ≥ 3 . stigs tilvika) af prednisóni eða jafngildi þess og síðan á að draga smám saman úr skömmtum) og byggt á alvarleika hækkunar lifrarensíma á að fresta gjöf pembrolizumabs eða hætta henni fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Greint hefur verið frá nýrnabólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með breytingum á nýrnastarfsemi og útiloka aðrar orsakir truflunar á nýrnastarfsemi. Gefa á barkstera við ≥ 2 . stigs tilvikum (upphafsskammtur 1-2 mg/kg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess og síðan á að draga smám saman úr skömmtum) og byggt á alvarleika kreatínínhækkunar á að fresta gjöf pembrolizumabs vegna 2. stigs og hætta henni fyrir fullt og allt vegna 3. stigs eða 4. stigs nýrnabólgu (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Við meðferð með pembrolizumabi hafa komið fram alvarlegir innkirtlakvillar þ. á m. nýrnahettubarkarskerðing, heiladingulsbólga, sykursýki af tegund 1, ketónblóðsýring af völdum sykursýki, vanstarfsemi skjaldkirtils og ofstarfsemi skjaldkirtils.

Langtímauppbótarmeðferð með hormónum getur verið nauðsynleg vegna ónæmismiðlaðra innkirtlakvilla.

Greint hefur verið frá nýrnahettubarkarskerðingu (frumkominni og afleiddri) hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab. Einnig hefur verið greint frá heiladingulsbólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna nýrnahettubarkarskerðingar og heiladingulsbólgu (þ.m.t. heiladingulsbilun) og útiloka aðrar orsakir. Gefa á barkstera til að meðhöndla nýrnahettubarkarskerðingu og aðra hormónauppbót eins og við á klínískt. Fresta skal gjöf pembrolizumabs vegna 2. stigs nýrnahettubarkarskerðingar eða heiladingulsbólgu þar til stjórn hefur náðst með hormónauppbót. Fresta skal eða hætta gjöf pembrolizumabs vegna 3. eða 4. stigs nýrnahettubarkarskerðingar eða heiladingulsbólgu með einkennum. Hugleiða má áframhaldandi meðferð með pembrolizumabi þegar dregið hefur verið úr notkun barkstera smám saman, ef þarf (sjá kafla 4.2). Fylgjast á með starfsemi heiladinguls og hormónapéttni til að tryggja fullnægjandi hormónauppbót.

Greint hefur verið frá sykursýki af tegund 1 þ.m.t. ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til blóðsykurshækkunar og annarra einkenna sykursýki. Við sykursýki af tegund 1 á að gefa insúlín og þegar blóðsykurshækkun eða ketónblóðsýring vegn sykursýki af tegund 1 er ≥ 3 . stigs skal fresta gjöf pembrolizumabs þar til stjórn hefur náðst á efnaskiptum (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá truflunum á starfsemi skjaldkirtils þ. á m. van- og ofstarfsemi skjaldkirtils og skjaldkirtilsbólgu hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab sem getur komið fram hvenær sem er á meðferðartímanum. Algengara er að greint sé frá vanstarfsemi skjaldkirtils hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi sem hafa áður fengið geislameðferð. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til breytinga á starfsemi skjaldkirtils (við upphaf meðferðar, reglulega meðan á meðferðinni stendur og eins og við á samkvæmt klínísku mati) og klínískum einkennum skjaldkirtilstruflana. Hægt er að ráða bót á vanstarfsemi skjaldkirtils með hormónauppbótarmeðferð án þess að gera hlé á meðferð og án barkstera. Meðferð við ofstarfsemi skjaldkirtils fer eftir einkennum. Fresta á meðferð með pembrolizumabi vegna ≥ 3 . stigs ofstarfsemi skjaldkirtils þar til hún gengur til baka að ≤ 1 .stigi. Fylgjast á með starfsemi skjaldkirtils og hormónapéttni til að tryggja fullnægjandi hormónauppbót.

Hjá sjúklingum með 3. stigs eða 4. stigs innkirtlakvilla sem ganga til baka að 2. stigs eða lægra og stjórn næst á með hormónauppbót, ef ábending er fyrir henni, má hugleiða áframhaldandi meðferð

með pembrolizumabi þegar dregið hefur verið úr notkun barkstera smám saman, ef þess þarf. Annars skal hætta meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir á húð

Greint hefur verið frá alvarlegum ónæmismiðluðum húðviðbrögðum hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til gruns um veruleg húðviðbrögð og útiloka aðrar orsakir. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar á að fresta gjöf pembrolizumabs vegna 3. stigs viðbragða í húð þar til þau hafa gengið til baka að ≤ 1 . stigs eða hætta henni fyrir fullt og allt vegna 4. stigs viðbragða í húð og gefa barkstera (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplosi húðþekju hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Ef grunur er um Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos á að fresta gjöf pembrolizumabs og vísa sjúklingi til sérfræðinga varðandi mat og meðferð. Við staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos á að hætta notkun pembrolizumabs fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar þegar notkun pembrolizumabs er íhuguð hjá sjúklingum sem áður hafa fengið alvarleg eða lífshættuleg húðviðbrögð í fyrri meðferð með öðru ónæmisörvandi krabbameinslyfi.

Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi klínískt marktækum ónæmismiðluðum aukaverkunum til viðbótar í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu: æðahjúpsbólga, liðbólga, vöðvabólga, hjartavöðvabólga, brisbólga, Guillain-Barré heilkenni, vöðvaslensheilkenni, rauðalosblóðleysi, sarklíki, heilabólga, mænubólga, æðabólga, trefjunargallgangabólga, magabólga, blöðrubólga án sýkingar, kalkvakaskortur og gollurshússbólga (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Byggt á alvarleika og tegund aukaverkunarinnar á að fresta gjöf pembrolizumabs vegna 2. stigs og 3. stigs tilvika og gefa barkstera.

Meðferð með pembrolizumabi má hefja aftur innan 12 vikna frá seinasta skammti KEYTRUDA ef aukaverkunin gengur til baka að ≤ 1 . stigs og skammtur barkstera hefur verið minnkaður í ≤ 10 mg prednisón eða jafngildi þess á sólarhring.

Meðferð með pembrolizumabi verður að hætta fyrir fullt og allt vegna hvaða 3. stigs ónæmismiðlaðrar aukaverkunar sem er sem kemur aftur fram og vegna allra 4. stigs ónæmismiðlaðra aukaverkana.

Vegna 3. eða 4. stigs hjartavöðvabólgu, heilabólgu eða Guillain-Barré heilkennis skal hætta gjöf pembrolizumabs fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Aukaverkanir í tengslum við ígræðslu

Höfnun ígræðslu fastalíffæris

Greint hefur verið frá höfnun eftir ígræðslu fastalíffæris eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum sem fengu meðferð með PD-1 blokkum. Meðferð með pembrolizumabi getur aukið hættu á höfnun hjá líffæraþegum eftir ígræðslu fastalíffæris. Íhuga verður ávinning af meðferð með pembrolizumabi gegn áhættu af hugsanlegri höfnun líffæris hjá þessum sjúklingum.

Fylgikvillar ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu

Ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla eftir meðferð með pembrolizumabi Hýsilsótt og lifrabláæðateppusjúkdómur hefur komið fram hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli, sem gengust undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir fyrri útsetningu fyrir pembrolizumabi. Þar til frekari upplýsingar liggja fyrir á að íhuga vandlega hugsanlegan ávinning af blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og hugsanlega áhættu af fylgikvillum sem tengjast ígræðslu í hverju tilviki fyrir sig (sjá kafla 4.8).

Ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla fyrir meðferð með pembrolizumabi
Hjá sjúklingum með sögu um ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu hefur verið tilkynnt um bráða hýsilsótt, banvæn hýsilsótt meðtalín, eftir meðferð með pembrolizumabi. Sjúklingar sem fengu hýsilsótt eftir ígræðsluferli geta verið í aukinni hættu á að fá hýsilsótt eftir meðferð með pembrolizumabi. Íhuga skal ávinning af meðferð með pembrolizumabi á móti hættu á hugsanlegri hýsilsótt hjá sjúklingum með sögu um ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu.

Innrennslistengd viðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum, þ.m.t. ofnæmi og bráðafnæmi, hjá sjúklingum sem fá pembrolizumab (sjá kafla 4.8). Við 3. eða 4. stigs innrennslistviðbrögð verður að stöðva inndælingu og hætta meðferð með pembrolizumabi fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum með 1. eða 2. stigs innrennslistviðbrögð má halda gjöf pembrolizumabs áfram að viðhöfðu nánú eftirliti. Íhuga má lyfjaforgjöf með hitalækkandi lyfjum og ofnæmislyfjum.

Notkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð

Hjá sjúklingum ≥ 75 ára skal nota pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með varúð eftir vandlegt einstaklingsbundið mat á hugsanlegum ávinningi/áhættu (sjá kafla 5.1).

Sjúkdómssértækar varúðarráðstafanir

Notkun pembrolizumabs við þvagfæraþekjukrabbameini hjá sjúklingum sem hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platinulyf

Læknar ættu að hafa í huga hversu seint pembrolizumab byrjar að verka áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með slæmar horfur og/eða ágengan sjúkdóm. Fleiri dauðsföll áttu sér stað innan tveggja mánaða hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein við notkun pembrolizumabs samanborið við krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1). Þættir sem tengdust snemmkomnum dauðsföllum voru hratt versnandi sjúkdómur á fyrri meðferð með platinulyfi og meinvörp í lifur.

Notkun pembrolizumabs við þvagfæraþekjukrabbameini hjá sjúklingum sem talið er að krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin henti ekki og sem eru með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 10

Upphafseinkenni og sjúkdómshorfur þátttakenda í KEYNOTE-052 voru m.a. að hjá hluta sjúklinga hefði samsett krabbameinslyfjameðferð með carboplatini komið til greina, en ávinningur var metinn í samanburðarrannsókn (KEYNOTE-361). Í KEYNOTE-361 voru fleiri dauðsföll innan 6 mánaða frá upphafi meðferðar, með langtímaávinningi í kjölfarið með tilliti til lifunar, með pembrolizumab einlyfjameðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1). Ekki var hægt að greina neina sérstaka þætti í tengslum við snemmkomin dauðsföll. Læknar ættu að hafa seinkuð áhrif pembrolizumabs í huga áður en meðferð hefst hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein þegar samsett krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin er talin henta. Í KEYNOTE-052 voru einnig sjúklingar án fyrirbyggjandi handahófskenndra upplýsinga þar sem einlyfjakrabbameinsmeðferð hentar. Að auki liggja upplýsingar um öryggi og verkun ekki fyrir varðandi veikburða sjúklinga (t.d. ECOG færnis skor 3), sem krabbameinslyfjameðferð er ekki talin henta fyrir. Þar sem þessar upplýsingar eru ekki fyrir hendi skal gæta varúðar við notkun pembrolizumabs hjá þessum hópi að undangengnu vandlegu einstaklingsbundnu mati á áhættu og ávinningi.

Notkun pembrolizumabs sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Almennt hefur tíðni aukaverkana í samsettri meðferð með pembrolizumabi reynst hærri en við pembrolizumab einlyfjameðferð eða krabbameinslyfjameðferð eingöngu, sem endurspeglar hlutdeild hvers þáttar fyrir sig (sjá kafla 4.2 og 4.8). Beinn samanburður á pembrolizumabi þegar það er notað ásamt krabbameinslyfjameðferð og einlyfjameðferð með pembrolizumabi er ekki fyrirbyggjandi.

Læknar eiga að hafa í huga hlutfall ávinnings og áhættu fyrir tiltæk meðferðarúrræði (pembrolizumab einlyfjameðferð eða pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð) áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með PD-L1 æxlistjáningu, sem hafa ekki fengið meðferð áður.

Í KEYNOTE-042 var fjöldi dauðsfalla meiri innan 4 mánaða eftir að meðferð var hafin, í kjölfarið kom fram langtíma lifunarávinningur með pembrolizumab einlyfjameðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1).

Notkun pembrolizumabs sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi

Almennt hefur tíðni aukaverkana í samsettri meðferð með pembrolizumabi reynst hærri en fyrir pembrolizumab einlyfjameðferð eða krabbameinslyfjameðferð eingöngu, sem endurspeglar hlutdeild hvers þáttar fyrir sig (sjá kafla 4.8).

Læknar eiga að hafa í huga hlutfall ávinnings og áhættu fyrir tiltæk meðferðarúrræði (pembrolizumab einlyfjameðferð eða pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð) áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi sem eru með æxli sem tjá PD-L1 (sjá kafla 5.1).

Notkun pembrolizumabs sem meðferð hjá sjúklingum með MSI-H eða dMMR legslímukrabbamein sem er langt gengið eða endurkomið

Beinn samanburður á pembrolizumabi þegar það er notað ásamt lenvatiníbi og pembrolizumabi sem einlyfjameðferð liggur ekki fyrir. Læknar ættu að hafa í huga ávinning og áhættu tiltækra meðferðarúrræða (pembrolizumab einlyfjameðferð eða pembrolizumab ásamt lenvatiníbi) áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með MSI-H eða dMMR legslímukrabbamein sem er langt gengið eða endurkomið.

Notkun pembrolizumabs sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með sortuæxli

Tilhneiging til aukinnar tíðni verulegra og alvarlegra aukaverkana kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi varðandi öryggi pembrolizumabs sem viðbótarmeðferð við sortuæxli hjá sjúklingum ≥ 75 ára.

Notkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með axitiníbi sem fyrstavalmeðferð handa sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein

Hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein hefur verið greint frá hærri tíðni ALAT og ASAT hækkana af 3. og 4. stigi en búist var við, þegar pembrolizumab var gefið ásamt axitiníbi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með lifrarensímum áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur. Íhuga má tíðara eftirlit með lifrarensímum samanborið við það þegar lyfin eru notuð sem einlyfjameðferð. Fylgja skal læknisfræðilegum meðferðarleiðbeiningum fyrir bæði lyfin (sjá kafla 4.2 og sjá SmPC fyrir axitiníbi).

Notkun pembrolizumabs sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með MSI-H/MMR-óvirgni

Í KEYNOTE-177 var hættuhlutfall fyrir tilvik heildarlifunar hærri fyrir pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð fyrstu 4 mánuði meðferðar, síðan varð langtímaávinningur af notkun pembrolizumabs með tilliti til lifunar (sjá kafla 5.1).

Notkun pembrolizumabs sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með gallvegakrabbamein

Gallrásabólga og sýkingar í gallvegi eru ekki óalgengar hjá sjúklingum með gallvegakrabbamein. Greint var frá gallrásabólgu í KEYNOTE-966 hjá báðum meðferðarhópum (11,2% [n=59] þátttakenda sem fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og 10,3% [n=55] þátttakenda sem fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð). Sjúklingar með stoðnet og gallfráveitu (n=74) voru í aukinni hættu á gallrásabólgu og sýkingum í gallvegi í KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] þátttakenda sem fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og 29,3% [n=12] þátttakenda sem fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð). Fylgjast á náið með sjúklingum með gallvegakrabbamein (einkum þeim sem eru með stoðnet) með tilliti til gallrásabólgu eða sýkinga í gallvegi áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Sjúklingar sem útilokaðir eru úr klínískum rannsóknum

Sjúklingar þar sem eftirfarandi á við voru útilokaðir úr klínískum rannsóknum: virk meinvörp í miðtaugakerfi, ECOG færnis skor ≥ 2 (nema fyrir þvagfæraþekjukrabbamein og

nýrnafrumkrabbamein), HIV sýking, lifrabólga B eða lifrabólga C (nema fyrir gallvegakrabbamein), virkur altækur sjálfsnæmissjúkdómur, millivefslungnasjúkdómur, fyrri lungnabólga sem krafðist altækrar barksterameðferðar, saga um alvarlegt ofnæmi fyrir öðru einstofna mótefni, ónæmisbælandi meðferð og saga um alvarlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir eftir meðferð með ipilimumabi, skilgreint sem allar 4. stigs eiturvekanir eða 3. stigs eiturvekanir sem kröfðust meðferðar með barksterum (>10 mg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess) lengur en í 12 vikur. Sjúklingar með virkar sýkingar voru útilokaðir úr klínískum rannsóknum og nauðsynlegt var að meðhöndla sýkinguna áður en pembrolizumab var gefið. Sjúklingar sem fengu virkar sýkingar meðan á meðferð með pembrolizumabi stóð fengu viðeigandi meðferð við sýkingunni. Sjúklingar með klínískt marktækt óeðlilega nýrna- (kreatínín $> 1,5$ -föld eðlileg efri mörk) eða lifrarstarfsemi (bilirúbín $> 1,5$ -föld eðlileg efri mörk, ALAT, ASAT $> 2,5$ -föld eðlileg efri mörk án meinvarpa í lifur) við upphaf, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum, því eru takmarkaðar upplýsingar um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og meðalalvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um öryggi og verkun KEYTRUDA hjá sjúklingum með sortuæxli í auga (sjá kafla 5.1).

Eftir vandlegt mat á hugsanlegri áhættu, má nota pembrolizumab ásamt viðeigandi meðferð hjá þessum sjúklingum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Pólýsorbát

Lyfið inniheldur 0,2 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml af lausn. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

Natríum

KEYTRUDA stungulyf, lausn inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Sjúklingakort

Læknar sem ávísa KEYTRUDA verða að þekkja til upplýsinga fyrir lækna og meðferðarleiðbeininga. Læknirinn verður að ræða áhættu af meðferð með KEYTRUDA við sjúklinginn. Sjúklingnum verður séð fyrir korti við hverja lyfjaávísun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Formlegar rannsóknir á milliverkunum pembrolizumabs hafa ekki verið gerðar. Þar sem pembrolizumab er fjarlægt úr blóðrás með niðurbroti er ekki gert ráð fyrir milliverkunum umbrotsefna.

Forðast á notkun barkstera með altæka verkun og annarra ónæmisbælandi lyfja áður en byrjað er að nota pembrolizumab þar sem það getur hugsanlega verkað truflandi á lyfhrif og verkun pembrolizumabs. Engu að síður er hægt að nota barkstera með altæka verkun og önnur ónæmisbælandi lyf við ónæmismiðluðum aukaverkunum þegar meðferð með pembrolizumabi er hafin (sjá kafla 4.4). Einnig má nota barkstera sem lyfjaforgjöf þegar pembrolizumab er notað ásamt krabbameinslyfjameðferð sem fyrirbyggjandi meðferð við uppköstum og/eða til að draga úr aukaverkunum í tengslum við meðferð með krabbameinslyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með pembrolizumabi stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammt pembrolizumabs.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pembrolizumabs á meðgöngu. Dýrarrannsóknir á áhrifum á æxlun hafa ekki verið gerðar með pembrolizumabi, engu að síður hefur verið sýnt fram á í þungunarlíkönum hjá nagdýrum að hömlun PD-L1 boða truflri þol fyrir fóstroinu og auki fósturdauða

(sjá kafla 5.3). Vegna verkunarmáta lyfsins benda þessar niðurstöður til hugsanlegrar hættu á að gjöf pembrolizumabs á meðgöngu geti valdið skaðlegum áhrifum á fóstur þ.m.t. aukinni tíðni fósturláta og andvana fæðinga. Þekkt er að mannaónæmisglóbúlín G4 (IgG4) fer yfir fylgju og þar sem pembrolizumab er IgG4 er flutningur pembrolizumabs frá móður til fósturs hugsanlegur. Ekki á að nota pembrolizumab á meðgöngu nema meðferð með pembrolizumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort pembrolizumab skiljist út í brjóstamjólk. Þar sem þekkt er að mótefni geta borist í brjóstamjólk er ekki hægt að útiloka hættu fyrir barnið. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar með pembrolizumabi fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með pembrolizumabi.

Frjósemi

Klínískar upplýsingar um hugsanleg áhrif pembrolizumabs á frjósemi liggja ekki fyrir. Engin eftirtektarverð áhrif komu fram í æxlunarfærum hjá karl- og kvenöpum byggt á rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í einn og sex mánuði (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pembrolizumab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá sundli og þreytu hjá sumum sjúklingum eftir gjöf pembrolizumabs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengast er að pembrolizumab tengist ónæmismiðluðum aukaverkunum. Flestar þeirra, þ. á m. alvarlegar aukaverkanir, ganga til baka þegar viðeigandi lyfjameðferð er hafin eða þegar meðferð með pembrolizumabi er stöðvuð (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér að neðan). Tíðni sem getið er um hér fyrir neðan og í töflu 2 grundvallast á öllum aukaverkunum sem tilkynntar hafa verið, óháð mati rannsakanda á orsakatengslum.

Lyfjaform til notkunar undir húð

Öryggi KEYTRUDA stungulyfs, lausn í samsetningu með krabbameinslyfjameðferð með tveimur platínulyfjum (metið hjá 126 sjúklingum sem fengu meðferð með lyfjaforminu til notkunar í bláæð og hjá 251 sjúklingi sem fékk meðferð með lyfjaforminu til notkunar undir húð) var almennt í samræmi við þekkt öryggi fyrir pembrolizumab í bláæð ásamt krabbameinslyfjameðferð, að viðbætti aukaverkuninni viðbrögð á stungustað (2,4% hjá hópnum sem fékk pembrolizumab til notkunar undir húð), sem öll voru af 1. stigi.

Pembrolizumab einlyfjameðferð (sjá kafla 4.2)

Öryggi pembrolizumabs til notkunar í bláæð sem einlyfjameðferð hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá 7.631 sjúklingi með mismunandi æxlisgerðir og með fjórum mismunandi skammtaáætlunum (2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti, 200 mg á 3 vikna fresti eða 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti). Hjá þessum hópi var miðgildi eftirfylgnitíma 8,5 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 39 mánuðir) og algengustu aukaverkanirnar við notkun pembrolizumabs voru þreyta (31%), niðurgangur (22%) og ógleði (20%). Alvarleiki aukaverkananna sem greint var frá við einlyfjameðferð var yfirleitt 1. eða 2. stigs. Alvarlegustu aukaverkanirnar voru ónæmismiðlaðar aukaverkanir og alvarleg innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.4). Tíðni ónæmismiðlaðra aukaverkana af öllum stigum var 37% og 9% 3.-5. stigs með pembrolizumabi einu sér sem viðbótarmeðferð og 25% af öllum stigum og 6% 3.-5. stigs við meðferð vegna meinvarpa. Engar nýjar ónæmismiðlaðar aukaverkanir komu fram í viðbótarmeðferðinni.

Pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfja- og geislameðferð (sjá kafla 4.2)

Þegar pembrolizumab er gefið í samsettri meðferð sjá SmPC fyrir viðkomandi lyf í samsettu meðferðinni áður en meðferð er hafin.

Öryggi pembrolizumabs til notkunar í bláæð ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfja- og geislameðferð hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá 6.695 sjúklingum með mismunandi æxlisgerðir sem fengu 200 mg, 2 mg/kg líkamsþyngdar eða 10 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi á 3 vikna fresti. Algengustu aukaverkanirnar hjá þessum hópi voru ógleði (51%), blóðleysi (50%), niðurgangur (35%), þreyta (35%), hægðatregða (32%), uppköst (27%), fækkun daufkyrninga (26%) og minnkuð matarlyst (26%). Tíðni aukaverkana af 3.-5. stigi hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi var 69% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 61% fyrir krabbameinslyfjameðferð eina og sér, hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi var tíðnin 80% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi (krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð með eða án krabbameinslyfjameðferðar), og 79% fyrir krabbameinslyfjameðferð ásamt cetuximabi eða geislameðferð með eða án krabbameinslyfjameðferðar, hjá sjúklingum með krabbamein í vélinda var tíðnin 86% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 83% fyrir krabbameinslyfjameðferð eina og sér, hjá sjúklingum með þríneikvætt brjóstakrabbamein var tíðnin 80% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 77% fyrir krabbameinslyfjameðferð eina og sér, hjá sjúklingum með leghálskrabbamein var tíðnin 77% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi (krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs eða ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð) og 71% fyrir krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs eða krabbameinslyfja- og geislameðferð eingöngu, hjá sjúklingum með magakrabbamein var tíðnin 74% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi (krabbameinslyfjameðferð með eða án trastuzumabs) og 68% fyrir krabbameinslyfjameðferð með eða án trastuzumabs, hjá sjúklingum með gallvegakrabbamein var tíðnin 85% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 84% fyrir krabbameinslyfjameðferð eingöngu, hjá sjúklingum með legslímukrabbamein var tíðnin 59% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 46% fyrir krabbameinslyfjameðferð eingöngu og hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í fleiðru var tíðnin 44% fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi og 30% fyrir krabbameinslyfjameðferð eingöngu.

Pembrolizumab í samsettri meðferð með týrósíkinásahemli (sjá kafla 4.2)

Þegar pembrolizumab er gefið í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi sjá SmPC fyrir axitiníbi eða lenvatiníbi áður en meðferð er hafin. Fyrir viðbótaröryggisupplýsingar fyrir lenvatiníbi í tengslum við nýrnafrumukrabbamein sjá SmPC fyrir Kisplyx og fyrir langt gengið legslímukrabbamein sjá SmPC fyrir Lenvima. Fyrir viðbótaröryggisupplýsingar fyrir axitiníbi vegna hækkaðra lifrarensíma sjá einnig kafla 4.4.

Öryggi pembrolizumabs til notkunar í bláæð í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini og í samsettri meðferð með lenvatiníbi við langt gengnu legslímukrabbameini var metið hjá alls 1.456 sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein eða langt gengið legslímukrabbamein sem fengu 200 mg pembrolizumab á 3 vikna fresti ásamt annaðhvort axitiníbi 5 mg tvisvar á dag eða lenvatiníbi 20 mg einu sinni á dag í klínískum rannsóknum, eftir því sem við á. Hjá þessum sjúklingahópum voru algengustu aukaverkanirnar niðurgangur (58%), háþrýstingur (54%), vanstarfsemi skjaldkirtils (46%), þreyta (41%), minnkuð matarlyst (40%), ógleði (40%), liðverkir (30%), uppköst (28%), þyngdartap (28%), raddtruflun (28%), kviðverkur (28%), próteinmiga (27%), handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome) (26%), útbrot (26%), magabólga (25%), hægðatregða (25%), stoðkerfisverkur (23%), höfuðverkur (23%) og hósti (21%). Aukaverkanir af 3.-5. stigi hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein voru 80% fyrir pembrolizumab í samsettri meðferð með annaðhvort axitiníbi eða lenvatiníbi og 71% fyrir sunitiníbi eingöngu. Hjá sjúklingum með legslímukrabbamein voru 3.-5. stigs aukaverkanir 89% við meðferð með pembrolizumabi ásamt lenvatiníbi og 73% við krabbameinslyfjameðferð eingöngu.

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum með pembrolizumab til notkunar í bláæð sem einlyfjameðferð eða ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfja- og geislameðferð eða öðrum lyfjum gegn æxlum eða sem greint var frá við notkun pembrolizumabs eftir markaðssetningu eru talðar upp í töflu 2. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$) og

tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Aukaverkanir í hverjum tíðniflokki eru sýndar eftir minnkandi alvarleika. Aukaverkanir sem þekkt er að komi fram með pembrolizumabi eða lyfjum í samsettu meðferðinni þegar þau eru gefin eingöngu geta komið fram við meðferð með þessum lyfjum í samsetningu, jafnvel þótt ekki hafi verið greint frá þessum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með samsettu meðferðinni. Fyrir viðbótaröryggisupplýsingar þegar pembrolizumab er gefið í samsettri meðferð sjá SmPC fyrir viðkomandi lyf í samsettu meðferðinni.

Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá meðferð með pembrolizumabi†

MedDRA líffæraflokkur og tíðni	Einlyfjameðferð	Ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð krabbameinslyfja- og geislameðferð	Í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Mjög algengar			þvagfærasýking
Algengar	lungnabólga	lungnabólga	lungnabólga
Blóð og eitlar			
Mjög algengar	blóðleysi	blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð	blóðleysi
Algengar	blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, eítílfrumnafæð	dauftykningafæð með hita, hvítornafæð, eítílfrumnafæð	dauftykningafæð, blóðflagnafæð, eítílfrumnafæð, hvítornafæð
Sjaldgæfar	hvítornafæð, ónæmisblóðflagnafæð, eósíníklafjöld	rauðalosblóðleysi*, eósíníklafjöld	eósíníklafjöld
Mjög sjaldgæfar	rauðalosblóðleysi*, eítíl- og traffrumnager með rauðkornaáti, rauðkornskímfrumnafæð	ónæmisblóðflagnafæð	
Ónæmiskerfi			
Algengar	innrennslistengd viðbrögð*	innrennslistengd viðbrögð*	innrennslistengd viðbrögð*
Sjaldgæfar	sarklíki*		
Mjög sjaldgæfar		sarklíki	
Tíðni ekki þekkt	höfnun eftir ígræðslu fastalíffæris		
Innkirtlar			
Mjög algengar	vanstarfsemi skjaldkirtils*	vanstarfsemi skjaldkirtils*	vanstarfsemi skjaldkirtils
Algengar	ofstarfsemi skjaldkirtils	nýrnahettubarkarskerðing*, ofstarfsemi skjaldkirtils*, skjaldkirtilsbólga*	nýrnahettubarkarskerðing*, ofstarfsemi skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólga*
Sjaldgæfar	nýrnahettubarkarskerðing*, heiladingulsbólga*, skjaldkirtilsbólga*	heiladingulsbólga*	heiladingulsbólga*
Mjög sjaldgæfar	kalkvakaskortur	kalkvakaskortur	kalkvakaskortur
Efnaskipti og næring			
Mjög algengar	minnkuð matarlyst	blóðkalíumlækkun, minnkuð matarlyst	minnkuð matarlyst
Algengar	blóðnatríumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun	blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun	blóðnatríumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun
Sjaldgæfar	sykursýki af tegund 1*	sykursýki af tegund 1*	sykursýki af tegund 1*
Geðræn vandamál			
Mjög algengar		svefnleysi	

MedDRA líffæraflokkur og tíðni	Einlyfjameðferð	Ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferðkrabbameinslyfja- og geislameðferð	Í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi
Algengar	svefnleysi		svefnleysi
Taugakerfi			
Mjög algengar	höfuðverkur	úttaugakvilli, höfuðverkur	höfuðverkur, bragðskynstruflun
Algengar	sundl, úttaugakvilli, svefnhöfði, bragðskynstruflun	sundl, bragðskynstruflun	sundl, úttaugakvilli, svefnhöfði
Sjaldgæfar	vöðvaslensheilkenni*, flogaveiki	heilabólga*, flogaveiki, svefnhöfði	vöðvaslensheilkenni*, heilabólga*
Mjög sjaldgæfar	Guillain-Barré heilkenni*, heilabólga*, mænubólga*, sjóntaugarþroti, heilahimnubólga (bakteríulaus)*	vöðvaslensheilkenni*, Guillain-Barré heilkenni*, mænubólga, sjóntaugarþroti, heilahimnubólga (bakteríulaus)	sjóntaugarþroti
Augu			
Algengar	augnþurrkur	augnþurrkur	augnþurrkur
Sjaldgæfar	æðahjúpsbólga*	æðahjúpsbólga*	æðahjúpsbólga*
Mjög sjaldgæfar	Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni		Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni
Hjarta			
Algengar	hjartsláttartruflanir [‡] (þ.m.t. gáttatif)	hjartsláttartruflanir [‡] (þ.m.t. gáttatif)	hjartsláttartruflanir [‡] (þ.m.t. gáttatif)
Sjaldgæfar	hjartavöðvabólga, gollurshússbólga*, gollurshússvökvi	hjartavöðvabólga*, gollurshússbólga*, gollurshússvökvi	hjartavöðvabólga, gollurshússvökvi
Æðar			
Mjög algengar			háþrýstingur
Algengar	háþrýstingur	háþrýstingur	
Sjaldgæfar		æðabólga*	æðabólga*
Mjög sjaldgæfar	æðabólga*		
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti			
Mjög algengar	mæði, hósti	mæði, hósti	mæði, hósti
Algengar	lungnabólga*	lungnabólga*	lungnabólga*
Meltingarfæri			
Mjög algengar	niðurgangur, kviðverkir*, ógleði, uppköst, hægðatregða	niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir*, hægðatregða	niðurgangur, kviðverkir*, ógleði, uppköst, hægðatregða
Algengar	ristilbólga*, munnþurrkur	ristilbólga*, magabólga*, munnþurrkur	ristilbólga*, brisbólga*, magabólga*, munnþurrkur
Sjaldgæfar	brisbólga*, magabólga*, sáramyndun í meltingarvegi*	brisbólga*, sáramyndun í meltingarvegi*	sáramyndun í meltingarvegi*
Mjög sjaldgæfar	vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu, gatmyndun í smáþörmum, glútenóþol	vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu, gatmyndun í smáþörmum, glútenóþol	gatmyndun í smáþörmum
Tíðni ekki þekkt			vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu, glútenóþol
Lifur og gall			
Algengar	lifrabólga*	lifrabólga*	lifrabólga*
Mjög sjaldgæfar	trefjunargallgangabólga	trefjunargallgangabólga*	

MedDRA líffæraflokkur og tíðni	Einlyfjameðferð	Ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferðkrabbameinslyfja- og geislameðferð	Í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi
Húð og undirhúð			
Mjög algengar	kláði*, útbrot*	útbrot*, hárlos, kláði*	útbrot*, kláði*
Algengar	veruleg húðviðbrögð*, roði, húðbólga, húðþurrkur, skjallblettir (vitiligo)*, exem, hárlos, húðbólga sem líkist þrymlabólum	veruleg húðviðbrögð*, roði, húðbólga, húðþurrkur, húðbólga sem líkist þrymlabólum, exem	veruleg húðviðbrögð*, húðbólga, húðþurrkur, roði, húðbólga sem líkist þrymlabólum, hárlos
Sjaldgæfar	psoriasis, hornlagsskæningur (lichenoid keratosis)*, bólur, breytingar á háralit	psoriasis, hornlagsskæningur*, skjallblettir (vitiligo)*, bólur	exem, hornlagsskæningur*, psoriasis, skjallblettir*, bólur, breytingar á háralit
Mjög sjaldgæfar	Stevens-Johnson heilkenni, þrimlaroðapöt (erythema nodosum), húðþekjudrepslos	Stevens-Johnson heilkenni, þrimlaroðapöt (erythema nodosum), breytingar á háralit	húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni
Stoðkerfi og bandvefur			
Mjög algengar	stoðkerfisverkir*, liðverkir	stoðkerfisverkir*, liðverkir	liðverkir, stoðkerfisverkir*, vöðvabólga*, verkir í útlimum
Algengar	vöðvabólga*, verkir í útlimum, liðbólga*	vöðvabólga*, verkir í útlimum, liðbólga*	liðbólga*
Sjaldgæfar	sinaskeiðabólga*	sinaskeiðabólga*	sinaskeiðabólga*
Mjög sjaldgæfar	Sjögrensheilkenni	Sjögrensheilkenni	Sjögrensheilkenni
Nýru og þvagfæri			
Algengar		bráðar nýrnaskemmdir	nýrnabólga*
Sjaldgæfar	nýrnabólga*	nýrnabólga*, blöðrubólga án sýkingar	
Mjög sjaldgæfar	blöðrubólga án sýkingar		blöðrubólga án sýkingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Mjög algengar	þreyta, þróttleysi, bjúgur*, hiti	þreyta, þróttleysi, hiti, bjúgur*	þreyta, þróttleysi, bjúgur*, hiti
Algengar	inflúensulík veikindi, kuldahrollur	inflúensulík veikindi, kuldahrollur, viðbrögð á stungustað [§]	inflúensulík veikindi, kuldahrollur
Rannsóknaniðurstöður			
Mjög algengar		hækkun alanín aminótransferasa, hækkun aspartat aminótransferasa	hækkun lípasa, hækkun alanín aminótransferasa, hækkun aspartat aminótransferasa, hækkun kreatíníns í blóði
Algengar	hækkun alanín aminótransferasa, hækkun aspartat aminótransferasa, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, blóðkalsíumhækkun, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun kreatíníns í blóði	hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun kreatíníns í blóði, blóðkalsíumhækkun	hækkun amýlasa, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, blóðkalsíumhækkun
Sjaldgæfar	hækkun amýlasa	hækkun amýlasa	

[†]Verið getur að aukaverkanir sem koma fram í töflu 2 séu ekki að öllu leyti vegna pembrolizumabs heldur geti einnig verið vegna undirliggjandi sjúkdóms eða vegna annarra lyfja sem notuð eru í samsetningu.

[§]Byggt á algengum spurningum, þ.m.t. um hraðsláttartruflanir og hægsláttartruflanir.

§Tilkynnt í rannsókn fyrir utan sameinaða gagnasettið (tengt inndælingu undir húð). Tíðnin byggir á útsetningu fyrir KEYTRUDA stungulyfi, lausn í MK-3475A-D77 og felur í sér viðbrögð á stungustað, roða á stungustað, blæðingu á stungustað, herslismyndun á stungustað og verk á stungustað.

*Eftirfarandi hugtök standa fyrir nokkur tengd tilvik sem lýsa sjúkdómsástandi frekar en stöku tilviki:

- rauðalosblóðleysi (sjálfsnæmis rauðalosblóðleysi og Coombs neikvætt rauðalosblóðleysi)
- innrennslistengd viðbrögð (lyfjaofnæmi, bráðafnæmisviðbrögð, bráðafnæmislik viðbrögð, ofnæmi, innrennslistengd ofnæmisviðbrögð, heilkenni cýtókinlosunar og sermissótt)
- sarklíki (sarklíki í húð og sarklíki í lungum)
- vanstarfsemi skjaldkirtils (slímbjúgur, ónæmismiðluð vanstarfsemi skjaldkirtils og sjálfsnæmis vanstarfsemi skjaldkirtils)
- nýrnahettubarkarskerðing (Addisons sjúkdómur, bráð nýrnahettubarkarbilun, afleidd nýrnahettubarkarbilun og frumkomin nýrnahettubarkarskerðing)
- skjaldkirtilsbólga (sjálfsnæmis skjaldkirtilsbólga, dulín skjaldkirtilsbólga, skjaldkirtilsraskanir, bráð skjaldkirtilsbólga og ónæmismiðluð skjaldkirtilsbólga)
- ofstarfsemi skjaldkirtils (Graves sjúkdómur)
- heiladingulsbólga (heiladingulsbilun og eitilfrumuheiladingulsbólga)
- sykursýki af tegund 1 (ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- vöðvaslensheilkenni (vöðvaslensfár þ.m.t. versnun)
- heilabólga (sjálfsnæmis heilabólga og heilabólga án sýkingar)
- Guillain-Barré heilkenni (taugasímakvilli og afmýlunartaugakvilli)
- mænubólga (þ.m.t. þverrosmænubólga (transverse myelitis))
- bakteríulaus heilahimnubólga (heilahimnubólga og heilahimnubólga án sýkingar)
- æðahjúpsbólga (æðu- og sjónubólga, lithimnubólga og litu- og brárkleggjabólga)
- hjartavöðvabólga (sjálfsnæmis hjartavöðvabólga)
- gollurshússbólga (sjálfsnæmis gollurshússbólga, fleiðru- og gollursbólga og hjarta- og gollursbólga)
- æðabólga (æðabólga í miðtaugakerfi, ósæðarbólga og risafrumuslagæðabólga)
- lungnabólga (millivefslungnasjúkdómur, trefjunarlungnabólga, ónæmismiðluð lungnabólga, ónæmismiðlaður lungnasjúkdómur og sjálfsnæmis lungnasjúkdómur)
- kviðverkir (ópægindi í kvið, verkur ofarlega í kvið og verkur neðarlega í kvið)
- ristilbólga (smásæ ristilbólga, garnar- og ristilbólga, blæðingar vegna garnar- og ristilbólgu, sjálfsnæmisristilbólga og ónæmismiðluð garnar- og ristilbólga)
- magabólga (magabólga með fleiðrum, magabólga með blæðingu og ónæmismiðluð magabólga)
- brisbólga (sjálfsnæmisbrisbólga, bráð brisbólga og ónæmismiðluð brisbólga)
- sáramyndun í meltingarvegi (magasár og skeifugarnarsár)
- lifrabólga (sjálfsnæmislifrabólga, ónæmismiðluð lifrabólga, lifrarskaði af völdum lyfja og bráð lifrabólga)
- trefjunargallgangabólga (ónæmismiðluð gallgangabólga)
- kláði (ofsakláði, bitnabbakláði (urticaria papular) og kláði á kynfærum)
- útbrot (roðaútbrot, útbrot í hársliðri, dílaútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, vessablöðruútbrot og útbrot á kynfærum)
- veruleg húðviðbrögð (skinnflagningsútbrot, blöðrusótt og ≥ 3 . stig af eftirfarandi: æðabólga í húð, blöðruhúðbólga, skinnflagningsbólga, útbreidd skinnflagningsbólga, regnbogaroðasótt, flatskæningur, flatskæningur í munni, blöðrusóttarlíki, kláði, kláði á kynfærum, útbrot, roðaútbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, graftarboluútbrot, húðdrep og eitrunarhúðútbrot)
- skjallblettir (aflitun húðar, skortur á litarefnum í húð, skortur á litarefnum á augnloki)
- hornlagsskæningur (lichenoid keratosis) (flatskæningur (lichen planus) og hvítskæningur (lichen sclerosus))
- stoðkerfisverkir (ópægindi í stoðkerfi, bakverkur, stífleiki í stoðkerfi, stoðkerfisbrjóstverkur og hálssveigur (torticollis))
- vöðvabólga (vöðvaprautir, vöðvakvilli, drepmyndandi vöðvabólga, fjölvöðvagigt og rákvöðvalýsa)
- liðbólga (bólgnir liðir, fjölliðabólga, vökvasöfnun í lið, sjálfsnæmis liðbólga og ónæmismiðluð liðbólga)
- sinaskeiðabólga (sinarbólga, liðslímubólga (synovitis) og verkur í sinum)
- nýrnabólga (sjálfsnæmisnýrnabólga, ónæmismiðluð nýrnabólga, millivefsnýrnabólga og nýrnabilun, bráð nýrnabilun eða bráðar nýrnaskemmdir ásamt vísbendingum um nýrnabólgu, nýrungaheilkenni, gauklabólga, gauklahimnubólga og bráð gauklabólga)
- bjúgur (bjúgur í útlimum, útbreiddur bjúgur, vökvaofhleðsla, vökvasöfnun, bjúgur í augnlokum, bjúgur í vörum, bjúgur í andliti, staðbundinn bjúgur og bjúgur í kringum augu)

Pembrolizumab í samsettri meðferð með enfortumab vedotini (sjá kafla 4.2)

Sjá SmPC fyrir enfortumab vedotin áður en meðferð en hafin þegar pembrolizumab er gefið ásamt enfortumab vedotini.

Öryggi pembrolizumabs til notkunar í bláæð ásamt enfortumab vedotini var metið hjá 564 sjúklingum, með þvagfæraþekjukrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum, sem fengu 200 mg pembrolizumab á degi 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg á degi 1 og 8 í hverri 21 dags lotu. Í ljós koma að í heildina var tíðni aukaverkana fyrir pembrolizumab ásamt enfortumab vedotini hærri

en fyrir pembrolizumab einlyfjameðferð sem endurspeglar hlutdeild enfortumab vedotins og lengri meðferðartíma með samsettu meðferðinni.

Aukaverkanir voru yfirleitt sambærilegar við þær sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab eða enfortumab vedotin sem einlyfjameðferð. Tíðni dröfnuörðuútbrot var 36% af öllum stigum (10% 3. - 4. stigs) sem er hærri en kom fram við pembrolizumab einlyfjameðferð. Yfirleitt var tíðni aukaverkana hærri hjá sjúklingum ≥ 65 ára en hjá sjúklingum < 65 ára, einkum alvarlegra aukaverkana (56,3% og 35,3%) og ≥ 3 . stigs tilvika (80,3% og 64,2%), svipað og kom fram með samanburðarkrabbameinslyfi.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingar um eftirfarandi ónæmismiðlaðar aukaverkanir byggjast á sjúklingum sem fengu pembrolizumab í bláæð samkvæmt fjórum mismunandi skammtaáætlunum (2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti, 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna eða 3 vikna fresti eða 200 mg á 3 vikna fresti) í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Leiðbeiningar um meðferð þessara aukaverkana eru í kafla 4.4.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir (sjá kafla 4.4)

Ónæmismiðluð lungnabólga (pneumonitis)

Lungnabólga kom fram hjá 324 (4,2%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 143 (1,9%), 3. stigs hjá 81 (1,1%), 4. stigs hjá 19 (0,2%) og 5. stigs hjá 9 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til lungnabólga kom fram var 3,9 mánuðir (á bilinu 2 dagar til 27,2 mánuðir). Miðgildi varanleika var 2,0 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 51,0+ mánuðir). Lungnabólga kom oftast fyrir hjá sjúklingum með sögu um fyrri geislun á brjósthol (8,1%) en hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið geislun á brjósthol (3,9%). Lungnabólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 131 (1,7%) sjúklingum. Lungnabólga gekk til baka hjá 196 sjúklingum, hjá 6 með afleiðingum.

Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð kom lungnabólga fram hjá 230 (6,1%) þ. á m. 2. stigs hjá 103 (2,7%), 3. stigs hjá 63 (1,7%), 4. stigs hjá 17 (0,4%) og 5. stigs hjá 10 (0,3%). Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð staðbundið, langt gengið eða með meinvörpum kom lungnabólga fram hjá 8,9% sjúklinga með sögu um fyrri geislun á brjósthol. Hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli var tíðni lungnabólgu (öll stig) 5,2% hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli í KEYNOTE-087 (n=210) og 10,8% í KEYNOTE-204 (n=148).

Ónæmismiðluð ristilbólga

Ristilbólga kom fram hjá 158 (2,1%) sjúklingi þ. á m. 2. stigs hjá 49 (0,6%), 3. stigs hjá 82 (1,1%) og 4. stigs hjá 6 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til ristilbólga kom fram var 4,3 mánuðir (á bilinu 2 dagar til 24,3 mánuðir). Miðgildi varanleika var 1,1 mánuður (á bilinu 1 dagur til 45,2 mánuðir). Ristilbólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 48 (0,6%) sjúklingum. Ristilbólga gekk til baka hjá 132 sjúklingum, hjá 2 með afleiðingum. Hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð (n=153) var tíðni ristilbólgu 6,5% (öll stig) með 2,0% 3. stigs og 1,3% 4. stigs.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Lifrabólga kom fram hjá 80 (1,0%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 12 (0,2%), 3. stigs hjá 55 (0,7%) og 4. stigs hjá 8 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til lifrabólga kom fram var 3,5 mánuðir (á bilinu 8 dagar til 26,3 mánuðir). Miðgildi varanleika var 1,3 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 29,0+ mánuðir). Lifrabólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 37 (0,5%) sjúklingum. Lifrabólga gekk til baka hjá 60 sjúklingum.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Nýrnabólga kom fram hjá 37 (0,5%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 11 (0,1%), 3. stigs hjá 19 (0,2%) og 4. stigs hjá 2 ($<0,1\%$) sjúklingum sem fengu pembrolizumab sem einlyfjameðferð. Miðgildistími þar til nýrnabólga kom fram var 4,2 mánuðir (á bilinu 12 dagar til 21,4 mánuðir). Miðgildi varanleika var 3,3 mánuðir (á bilinu 6 dagar til 28,2+ mánuðir). Nýrnabólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 17 (0,2%) sjúklingum. Nýrnabólga gekk til baka hjá 25 sjúklingum, hjá 5 með afleiðingum. Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) og

ekki af flöguþekjugerð sem fengu samsetta meðferð með pembrolizumabi og pemetrexed og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi (n=488) var tíðni nýrnabólgu 1,4% (öll stig) með 0,8% 3. stigs og 0,4% 4. stigs.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Nýrnahettubarkarskerðing kom fram hjá 74 (1,0%) sjúklingum, þ. á m. 2. stigs hjá 34 (0,4%), 3. stigs hjá 31 (0,4%) og 4. stigs hjá 4 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til nýrnahettubarkarskerðing kom fram var 5,4 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 23,7 mánuðir). Miðgildi varanleika var ekki náð (á bilinu 3 dagar til 40,1+ mánuður). Nýrnahettubarkarskerðing varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 13 (0,2%) sjúklingum. Nýrnahettubarkarskerðing gekk til baka hjá 28 sjúklingum, hjá 11 með afleiðingum.

Heiladingulsbólga kom fram hjá 52 (0,7%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 23 (0,3%), 3. stigs hjá 24 (0,3%) sjúklingi og 4. stigs hjá 1 (<0,1%) sjúklingi sem fékk pembrolizumab. Miðgildistími þar til heiladingulsbólga kom fram var 5,9 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 17,7 mánuðir). Miðgildi varanleika var 3,6 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 48,1+ mánuður). Heiladingulsbólga varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 14 (0,2%) sjúklingum. Heiladingulsbólga gekk til baka hjá 23 sjúklingum, hjá 8 með afleiðingum.

Ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 394 (5,2%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 108 (1,4%) og 3. stigs hjá 9 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram var 1,4 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 23,2 mánuðir). Miðgildi varanleika var 1,6 mánuðir (á bilinu 4 dagar til 43,1+ mánuður). Ofstarfsemi skjaldkirtils varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 4 (0,1%) sjúklingum. Ofstarfsemi skjaldkirtils gekk til baka hjá 326 (82,7%) sjúklingum, hjá 11 með afleiðingum. Hjá sjúklingum með sortuæxli, lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og nýrnafrumukrabbamein sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð sem viðbótarmedferð (n=2.060), var tíðni ofstarfsemi skjaldkirtils 11% og var meirihlutinn 1. eða 2. stigs.

Vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 939 (12,3%) sjúklingum þ. á m. 2. stigs hjá 687 (9,0%) og 3. stigs hjá 8 (0,1%) sjúklingum sem fengu pembrolizumab. Miðgildistími þar til vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram var 3,4 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 25,9 mánuðir). Miðgildi varanleika var ekki náð (á bilinu 2 dagar til 63,0+ mánuðir). Vanstarfsemi skjaldkirtils varð til þess að hætta þurfti meðferð með pembrolizumabi hjá 6 (0,1%) sjúklingum. Vanstarfsemi skjaldkirtils gekk til baka hjá 216 (23,0%) sjúklingi, hjá 16 með afleiðingum. Hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli (n=389) kom vanstarfsemi skjaldkirtils fram hjá 17%, allt 1. eða 2. stigs. Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi, endurkomið eða með meinvörpum, sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð (n=909) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 16,1% (öll stig), 0,3% voru 3. stigs. Hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi, endurkomið eða með meinvörpum, sem fengu meðferð með pembrolizumabi ásamt platínulyfi og 5-FU krabbameinslyfjameðferð (n=276) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 15,2%, öll tilvikin voru 1. eða 2. stigs. Hjá sjúklingum með skurðtækt staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi sem fengu pembrolizumab sem formeðferð og ásamt geislameðferð með eða án cisplatini samhliða sem viðbótarmedferð (n=361), var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 24,7%, öll tilvikin voru 1. eða 2. stigs. Hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab í samsettri meðferð með axitinibi eða lenvatinibi (n=1.456) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 46,2% (öll stig) og 0,8% voru 3. eða 4. stigs. Hjá sjúklingum með sortuæxli, lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og nýrnafrumukrabbamein sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð sem viðbótarmedferð (n=2.060), var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 18,5% og var meirihlutinn 1. eða 2. stigs.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir á húð

Ónæmismiðluð veruleg húðviðbrögð komu fram hjá 130 (1,7%) sjúklingum, þar af 2. stigs hjá 11 (0,1%), 3. stigs hjá 103 (1,3%), 4. stigs hjá 1 (<0,1%) og 5. stigs hjá 1 (<0,1%) sjúklingi, sem fékk pembrolizumab. Miðgildistími þar til veruleg húðviðbrögð komu fram var 2,8 mánuðir (á bilinu 2 dagar til 25,5 mánuðir). Miðgildi varanleika var 1,9 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 47,1+ mánuður).

Hætta varð meðferð með pembrolizumabi vegna verulegra húðviðbragða hjá 18 (0,2%) sjúklingum. Veruleg húðviðbrögð gengu til baka hjá 95 sjúklingum, hjá 2 með afleiðingum.

Mjög sjaldgæf tilvik Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss húðþekju hafa komið fram, nokkur þeirra banvæn (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Fylgikvillar ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu við hefðbundið Hodgkins eitlaæxli

Af 14 sjúklingum í KEYNOTE-013 sem gengust undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir meðferð með pembrolizumabi fengu 6 sjúklingar bráða hýsilsótt og hjá einum sjúklingi var greint frá langvinnri hýsilsótt, ekkert tilvikanna var banvænt. Tveir sjúklingar fengu alvarlegan lifrabláæðateppusjúkdóm, annað tilvikanna var banvænt. Hjá einum sjúklingi var greint frá rötunarheilkenni eftir ígræðslu.

Af 32 sjúklingum í KEYNOTE-087 sem gengust undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir meðferð með pembrolizumabi fengu 16 sjúklingar bráða hýsilsótt og hjá 7 sjúklingum var greint frá langvinnri hýsilsótt, tvö tilvikanna voru banvæn. Enginn fékk alvarlegan lifrabláæðateppu-sjúkdóm. Ekki var greint frá rötunarheilkenni eftir ígræðslu.

Af 14 sjúklingum í KEYNOTE-204 sem gengust undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir meðferð með pembrolizumabi fengu 8 sjúklingar bráða hýsilsótt og hjá 3 sjúklingum var greint frá langvinnri hýsilsótt, ekkert tilvikanna var banvænt. Enginn fékk alvarlegan lifrabláæðateppu-sjúkdóm. Hjá einum sjúklingi var greint frá rötunarheilkenni eftir ígræðslu.

Hækkun lifrarendis þegar pembrolizumab er notað með axitinibi í nýrnafrumukrabbameini

Í klínískri rannsókn á ómeðhöndluðum sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fengu pembrolizumab í samsettri meðferð með axitinibi kom fram hærri tíðni 3. stigs og 4. stigs hækkunar ALAT (20%) og hækkunar ASAT (13%) en búist var við. Miðgildi tíma fram að hækkun ALAT var 2,3 mánuðir (bil: 7 dagar til 19,8 mánuðir). Hjá sjúklingum með ALAT $\geq$ 3-föld eðlileg efri mörk (stig 2-4, n=116), gekk ALAT til baka að stigi 0-1 hjá 94%. Fimmtíu og níu af hundraði sjúklinga með hækkun ALAT fengu altæka barkstera. Af sjúklingunum sem náðu sér fengu 92 (84%) lyfjagjöf að nýju (rechallange) af annaðhvort pembrolizumabi (3%) eða axitinibi (31%) sem einlyfjameðferð eða af báðum (50%). Af þeim sjúklingum fengu 55% ekki endurkomu (recurrence) af ALAT > 3-föld eðlileg efri mörk og af sjúklingum með endurkomu af ALAT > 3-föld eðlileg efri mörk náðu allir sér aftur. Ekki voru nein 5. stigs lifrartilvik.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab sem einlyfjameðferð var hlutfall þeirra sem fengu óeðlilegar breytingar á rannsóknaniðurstöðum frá upphafi til 3. eða 4. stigs eins og hér segir: 9,9% vegna fækkunar eítílfrumna, 7,3% vegna lækkunar natríums, 5,7% vegna lækkunar hemoglóbíns, 4,6% vegna hækkunar glúkósa, 4,5% vegna lækkunar fosfats, 3,1% vegna hækkunar alanín aminótransferasa, 2,9% vegna hækkunar aspartat aminótransferasa, 2,6% vegna hækkunar alkalísks fosfatasa, 2,2% vegna lækkunar kalíums, 2,1% vegna fækkunar daufkyrninga, 1,7% vegna hækkunar bilirúbíns, 1,7% vegna fækkunar blóðflagna, 1,7% vegna lækkunar kalíums, 1,6% vegna lækkunar kalsíums, 1,4% vegna lækkunar albúmíns, 1,3% vegna lækkunar kalsíums, 1,2% vegna lækkunar kreatíníns, 0,8% vegna fækkunar hvítkorna, 0,8% vegna lækkunar magnesíums, 0,6% vegna lækkunar glúkósa, 0,2% vegna lækkunar magnesíums og 0,2% vegna lækkunar natríums.

Hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfja- og geislameðferð var hlutfall þeirra sem fengu óeðlilegar breytingar á rannsóknaniðurstöðum frá upphafi til 3. eða 4. stigs eins og hér segir: 36,2% vegna fækkunar daufkyrninga, 31,9% vegna fækkunar eítílfrumna, 23,7% vegna fækkunar hvítkorna, 20,3% vegna lækkunar hemoglóbíns, 11,8% vegna fækkunar blóðflagna, 9,6% vegna lækkunar natríums, 7,8% vegna lækkunar kalíums, 7,2% vegna lækkunar fosfats, 5,5% vegna hækkunar glúkósa, 5,2% vegna hækkunar ALAT, 4,6% vegna hækkunar ASAT, 3,4% vegna lækkunar kalsíums, 3,0% vegna hækkunar bilirúbíns, 3,0% vegna lækkunar kalíums, 2,9% vegna lækkunar kreatíníns, 2,4% vegna

hækkunar alkalísks fosfatasa, 2,2% vegna lækkunar albúmíns, 1,6% vegna hækkunar kalsíums, 0,8% vegna lækkunar glúkósa og 0,4% vegna hækkunar natríums.

Hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumabi ásamt axitinibi eða lenvatinibi, var hlutfall þeirra sem fengu óeðlilegar breytingar á rannsóknaniðurstöðum frá upphafi til 3. eða 4. stigs eins og hér segir: 23,0% vegna hækkunar lípasa (ekki mælt hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab og axitinib), 12,3% vegna fækkunar eítílfrumna, 11,4% vegna lækkunar natríums, 11,2% vegna hækkunar amýlasa, 11,2% vegna hækkunar þriglýseríða, 10,4% vegna hækkunar ALAT, 8,9% vegna hækkunar ASAT, 7,8% vegna hækkunar glúkósa, 6,8% vegna lækkunar fosfats, 6,1% vegna lækkunar kalíums, 5,1% vegna hækkunar kalíums, 4,5% vegna hækkunar kólesteróls, 4,4% vegna hækkunar kreatíníns, 4,2% vegna lækkunar hemoglóbíns, 4,0% vegna fækkunar daufkyrninga, 3,1% vegna hækkunar alkalísks fosfatasa, 3,0% vegna fækkunar blóðflagna, 2,8% vegna hækkunar bilirúbíns, 2,2% vegna lækkunar kalsíums, 2,2% vegna hækkunar magnesíums, 1,7% vegna fækkunar hvítkorna, 1,5% vegna lækkunar magnesíums, 1,5% vegna hækkunar INR próþrombíns, 1,4% vegna lækkunar glúkósa, 1,2% vegna lækkunar albúmíns, 1,0% vegna hækkunar kalsíums, 0,4% vegna hækkunar natríums, og 0,1% vegna hækkunar hemoglóbíns.

Ónæmissvörun

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem fengu KEYTRUDA stungulyf, lausn 790 mg á 6 vikna fresti gefið undir húð eða pembrolizumab 400 mg á 6 vikna fresti gefið í bláæð, þar sem meðferð með pembrolizumabi gefið undir húð var að miðgildi lengri en 6 mánuðir (á bilinu: 1 dagur til 12,5 mánuðir), myndaðist mótefni gegn pembrolizumabi (treatment-emergent antibodies) hjá 1,4% (3/211) sjúklinga og hjá 0,5% (1/211) mynduðust hlutleysandi mótefni. Í hópnum sem fékk pembrolizumab í bláæð myndaði 0,9% (1/114) sjúklinga mótefni gegn pembrolizumabi og hjá 0% (0/114) mynduðust hlutleysandi mótefni. Ekkert benti til breytinga á lyfjahvörfum eða öryggi vegna mótefnamyndunar eða hlutleysandi mótefna gegn pembrolizumabi. Ónæmissvörun við pembrolizumabi fyrir notkun þess undir húð var í samræmi við þekkta ónæmissvörun fyrir pembrolizumab til notkunar í bláæð.

Nýgengi myndunar mótefna gegn raðbrigða berahýalúróníðasa alfa eftir meðferð með lyfinu var 1,5% (3/194). Hjá öllum þremur einstaklingunum var tilkynnt um lága títra og að þéttni raðbrigða berahýalúróníðasa alfa í blóðrás væri ómerkjanleg. Ekki er vitað hvort myndun mótefni gegn raðbrigða berahýalúróníðasa alfa eftir meðferð með pembrolizumabi til notkunar undir húð hafi klíníska þýðingu.

Börn

Lyfjaform til notkunar undir húð

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi pembrolizumabs stungulyfs, lausn til notkunar hjá börnum í klínískum rannsóknum.

Lyfjaform til notkunar í bláæð

Öryggi pembrolizumabs sem einlyfjameðferð var metið hjá 161 sjúklingi á aldrinum 9 mánaða til 17 ára með langt gengið sortuæxli, eitlaæxli eða PD-L1 jákvæð langt gengin, endurkomin föst æxli eða sem svara ekki meðferð með 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti í 1./2. stigs rannsókninni KEYNOTE-051. Þátttakendur með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli (n=22) voru 11 til 17 ára. Öryggi hjá börnum var almennt svipað og kom fram hjá fullorðnum sem fengu meðferð með pembrolizumabi. Algengustu aukaverkanirnar (sem tilkynnt var um hjá að minnsta kosti 20% sjúklinga á barnsaldri) voru hiti (33%), uppköst (30%), höfuðverkur (26%), kviðverkir (22%), blóðleysi (21%), hósti (21%) og hægðatregða (20%). Alvarleiki meirihluta aukaverkana sem greint var frá við einlyfjameðferð var 1. eða 2. stigs. Sjötíu og sex (47,2%) sjúklingar fengu 1 eða fleiri 3. til 5. stigs aukaverkanir og þar af fengu 5 (3,1%) sjúklingar 1 eða fleiri aukaverkanir sem reyndust banvænar. Tíðni er byggð á öllum tilkynntum aukaverkunum, óháð mati rannsakanda á orsakasamhengi. Langtíma upplýsingar um öryggi pembrolizumabs hjá unglingum með sortuæxli á stigi IIB, IIC og III úr viðbótarmeðferðinni eru ekki tiltækar sem stendur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun pembrolizumabs.

Við ofskömmtnun verður að hafa náið eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkennameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, PD-1/PDL-1-blokkar. ATC-flokkur: L01FF02.

KEYTRUDA stungulyf, lausn inniheldur virka efnið pembrolizumab sem gefur lækningarleg áhrif lyfsins og raðbrigða berahýalúróníðasa alfa (afbrigði af manna hýalúróníðasa PH20), ensím sem brýtur niður hýalúrónsýru staðbundið og tímabundið. Hýalúrónsýra er fjölsykra sem finnst í utanfrumuefni undirhúðar. Virkni raðbrigða berahýalúróníðasa alfa eykur dreifingu og gegndræpi, sem auðveldar flutning lyfs sem gefið er samhliða undir húð.

Verkunarháttur

KEYTRUDA er mannaðlagð einstofna mótefni sem binst PD-1 (programmed cell death-1) viðtakanum og hamlar víxlverkunum við bindlana PD-L1 og PD-L2. PD-1 viðtakinn gegnir neikvæðu hlutverki varðandi virkni T-frumna og sýnt hefur verið fram á að hann eigi þátt í stjórnum ónæmissvörunar T-frumna. KEYTRUDA eflir T-frumna svörun þ. á m. andæxlissvörun með því að hamla PD-1 bindingu við PD-L1 og PD-L2 sem eru tjáðir á sýnifrumum, og sem geta verið tjáðir í æxlum eða öðrum frumum í örumhverfi æsla.

Áhrif lenvatinibs (fjöl-týrósinínasahemill) á hömlun æðanýmyndunar ásamt ónæmisörvandi áhrifum pembrolizumabs (anti-PD-1) leiðir til aukinnar T-frumu virkni í örumhverfi æxlis sem stuðlar að því að vinna bug á frumkomnu og áunnu ónæmi gegn ónæmismeðferð og getur bætt æxlissvörun samanborið við hvora meðferð fyrir sig. Í forklinískum nagdýralíkönum var sýnt fram á aukna andæxlisvirkni með PD-1 ásamt týrósinínasahemlum samanborið við hvort lyf fyrir sig.

Verkun og öryggi

Lagt var mat á pembrolizumab til notkunar í bláæð í skömmtnum 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti, 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti og 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sortuæxli eða sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa fengið meðferð áður. Á grundvelli líkana og hermireikninga á tengslum skammta/útsetningar hvað varðar verkun og öryggi fyrir pembrolizumab er enginn klínískt mikilvægur munur á verkun eða öryggi á skömmtnum 200 mg á 3 vikna fresti, 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti og 400 mg á 6 vikna fresti fyrir pembrolizumab til notkunar í bláæð og nær yfir samþykktar skammtaáætlanir.

Útsetning eftir pembrolizumab gjöf undir húð í skömmtnum 790 mg á 6 vikna fresti eða 395 mg á 3 vikna fresti er innan útsetningarbilsins sem fæst eftir gjöf pembrolizumab skammta í bláæð.

Lyfjaform til notkunar undir húð

Rannsókn MK-3475A-D77

Rannsókn MK-3475A-D77 var slembuð, fjölsetra, opin rannsókn með virkum samanburði gerð til að bera saman pembrolizumab til notkunar undir húð við pembrolizumab til notkunar í bláæð, bæði í samsetningu með krabbameinslyfjameðferð, hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, af flöguþekjugerð og ekki af flöguþekjugerð, með meinvörpum sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum og engir EGFR, ALK eða ROS1 erfðafræðilegir litningagallar í æxli. Rannsókn MK-3475A-D77 var hönnuð til að meta hvort pembrolizumab líkan, sem fól í sér að $AUC_{0-6\text{vikur}}$ í lotu $\log C_{\text{trough}}$ við jafnvægi (lota 3) gæfi ekki lakari verkun (non-inferiority) fyrir pembrolizumab gefið undir húð samanborið við pembrolizumab gefið í bláæð (aðalendapunkturinn). Aukaendapunktur voru hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) metið með BICR (blinded independent central review) samkvæmt RECIST, útgáfu 1.1, og heildarlifun (OS).

Sjúklingar með sjálfsmæissjúkdóma sem þurftu altæka meðferð innan 2 ára fyrir meðferð, sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar; eða sem höfðu fengið meira en 30 Gy geislun á brjósthol á síðastliðnum 26 vikum, voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slembival var lagskipt eftir ECOG færniskori (0 borið saman við 1), vefjafræði (flöguþekjugerð borin saman við ekki af flöguþekjugerð), PD-L1 TPS ($< 50\%$ borið saman við $\geq 50\%$), og landsvæðum (Austur-Asía borin saman við Norður-Ameríku/Vestur-Evrópu/Ástralíu/Nýja-Sjáland samanborið við restina af heiminum).

Sjúklingar fengu samkvæmt slembivali (2:1) annaðhvort pembrolizumab 790 mg gefið undir húð á 6 vikna fresti ásamt krabbameinslyfjameðferð með tveimur platínulyfjum eða pembrolizumab 400 mg gefið í bláæð á 6 vikna fresti ásamt krabbameinslyfjameðferð með tveimur platínulyfjum. Meðferðaráætlanir með krabbameinslyfjum eftir vefjafræðilegum þáttum eru eftirfarandi:

- Lungnakrabbamein, hvorki af smáfrumu- né flöguþekjugerð: pemetrexed 500 mg/m² og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi (cisplatin 75 mg/m² eða carboplatin AUC 5 mg/ml/mín.) gefið í bláæð á 3 vikna fresti í 4 lotur, fylgt eftir með pemetrexedi 500 mg/m² í bláæð á 3 vikna fresti.
- Flöguþekjukrabbamein í lungum sem ekki er af smáfrumugerð: carboplatin AUC 6 mg/ml/mín. og taxanlyf (paclitaxel 200 mg/m² á degi 1 í hverri 21-dags lotu eða nab-paclitaxel 100 mg/m² á dögum 1, 8 og 15 í hverri 21-dags lotu) gefið í bláæð á 3 vikna fresti í 4 lotur.

Meðferð með pembrolizumabi undir húð eða í bláæð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist metið af rannsóknarlækni samkvæmt skilgreiningu RECIST 1.1, óásættanleg eiturverkun kom fram eða í að hámarki 18 meðferðarlotur (um það bil 24 mánuðir). Hefja mátti meðferð að nýju með pembrolizumabi undir húð eða í bláæð fyrir versnandi sjúkdóm á síðari stigum og gefa í allt að 9 lotur til viðbótar (u.þ.b. 1 ár). Ástand æxlis var metið á 6 vikna fresti til og með 18. viku, á 9 vikna fresti út 45. viku og á 12 vikna fresti þaðan í frá.

Meðal sjúklinganna 377 í rannsókn MK-3475A-D77 (251 sjúklingar voru í hópnum sem fékk pembrolizumab undir húð og 126 sjúklingar í hópnum sem fékk pembrolizumab í bláæð) voru grunnupplýsingar eftirfarandi: aldur að miðgildi 65 ár (á bilinu: 37 til 87); 53% 65 ára eða eldri og 14% 75 ára eða eldri; 71% karlkyns; 63% hvítir, 29% asískir, 3% svartir, 4% af blönduðum uppruna; 31% af rómönskum uppruna; 35% voru með ECOG færniskor 0 og 65% með ECOG færniskor 1. Nítján prósent höfðu PD-L1 TPS $\geq 50\%$; 34% voru með æxli af flöguþekjugerð og 66% voru með æxli sem ekki voru af flöguþekjugerð; 9% höfðu sögu um meinvörp í heila.

Lyfjagjöf pembrolizumab 790 mg undir húð tók 2 mínútur að miðgildi (á bilinu: 1 til 12 mínútur).

Eftirfylgni stóð yfir í 8,6 mánuði að miðgildi (á bilinu: 0,2-16,4 mánuðir). Verkunarniðurstöður fyrir hlutlæga svörunartíðni eru teknar saman í töflu 3.

Tafla 3: Niðurstöður verkunar í rannsókn MK-3475A-D77

Endapunktur	Pembrolizumab undir húð + krabbameinslyfjameðferð með tveimur platínulyfjum n=251	Pembrolizumab í bláæð + krabbameinslyfjameðferð með tveimur platínulyfjum n=126
Hlutlæg svörunartíðni*		
ORR† % (95% CI)	45,4% (39,1; 51,8)	42,1% (33,3; 51,2)
Mismunur á ORR‡ (95% CI)	3,5% (-7,0; 13,7)	

* Lýsandi greiningar

† Byggt á sjúklingum með bestu heildarsvörun sem var staðfest sem full svörun eða hlutasvörun

‡ SC mínus IV hópur; byggt á lagskiptri Miettinen og Nurminen aðferð

Lyfjaform til notkunar í bláæð

Sortuæxli

KEYNOTE-006: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með sortuæxli sem höfðu ekki fengið meðferð með ipilimumabi

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-006, fjölsetra, opinni 3. stigs samanburðarrannsókn á meðferð við langt gengnu sortuæxli hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með ipilimumabi. Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) og fengu pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti (n=279) eða 3 vikna fresti (n=277) eða ipilimumab 3 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti (n=278). Ekki var gerð krafa um að sjúklingar með BRAF V600E stökkbreytt sortuæxli hefðu fengið meðferð með BRAF hemli.

Sjúklingar fengu pembrolizumab þar til sjúkdómur tók að versna eða þar til eitruverkanir voru óásættanlegar. Klínískt stöðugir sjúklingar með fyrstu vísbendingar um sjúkdómsversnun fengu að halda meðferð áfram þar til sjúkdómsversnun hafði verið staðfest. Ástand æxlis var metið eftir 12 vikur, síðan á 6 vikna fresti út viku 48, eftir það á 12 vikna fresti.

Af sjúklingunum 834 voru 60% karlar, 44% ≥65 ára (miðgildi aldurs var 62 ár [á bilinu 18-89]) og 98% voru hvítir. Sextíu og fimm prósent sjúklinga voru með M1c stöðu, 9% voru með sögu um meinvörp í heila, 66% höfðu ekki fengið meðferð áður og 34% höfðu fengið eina meðferð áður. Þrjátíu og eitt prósent var með ECOG færnis skor 1, 69% með færnis skor 0 og 32% voru með hækkað LDH. Greint var frá BRAF stökkbreytingum hjá 302 (36%) sjúklingum. Hjá sjúklingum með BRAF stökkbreytt æxli höfðu 139 (46%) fengið meðferð með BRAF hemli.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metið með IRO samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 og heildarlifun. Aukaútkomumæling verkunar var hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lengd svörunar. Í töflu 4 eru lykilútkomumælingar hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með ipilimumab teknar saman í endanlegu greiningunni sem gerð var eftir minnst 21 mánaðar eftirfylgni. Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar sem byggist á endanlegu greiningunni eru sýnd á mynd 1 og 2.

Tafla 4: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-006

Endapunktur	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti n=279	Ipilimumab 3 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti n=278
Heildarlifun			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Hættuhlutfall (HR)* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-gildi†	< 0,001	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	Ekki náð (24; NA)	Ekki náð (22; NA)	16 (14; 22)
Lifun án sjúkdómsversnunar			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-gildi†	< 0,001	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Besta hlutlæga svörun			
ORR % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Algjör svörun	13%	12%	5%
Hlutasvörun	23%	25%	8%
Lengd svörunar‡			
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	Ekki náð (2,0; 22,8+)	Ekki náð (1,8; 22,8+)	Ekki náð (1,1+; 23,8+)
% yfirstandandi eftir 18 mánuði	68%§	71%§	70%§

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við ipilimumab) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

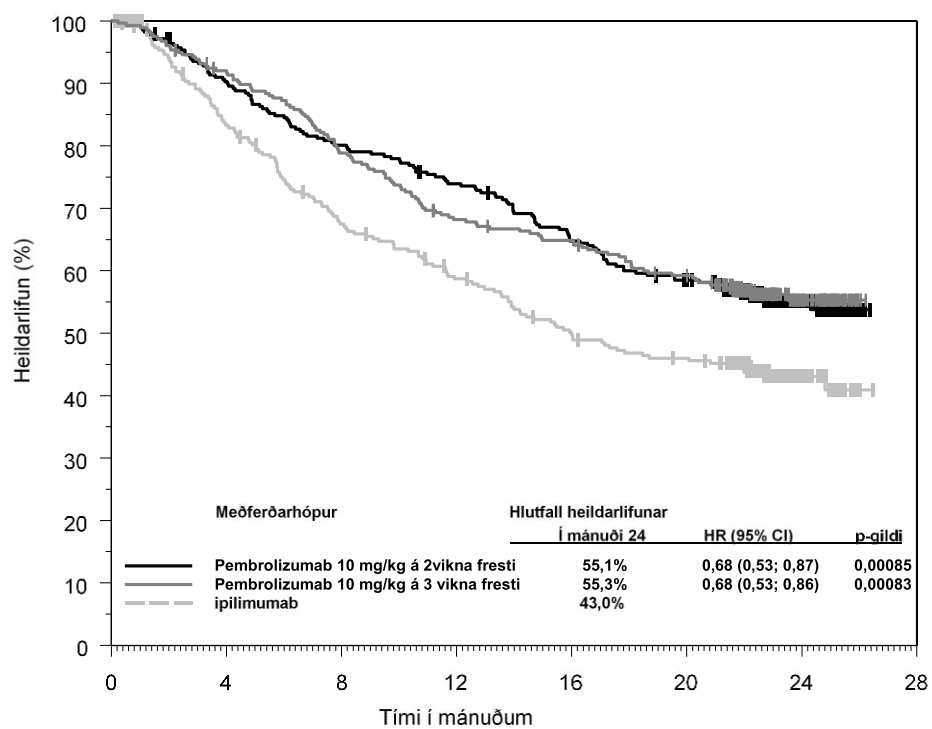
† Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

‡ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

§ Byggt á Kaplan-Meier mati

NA = Liggur ekki fyrir

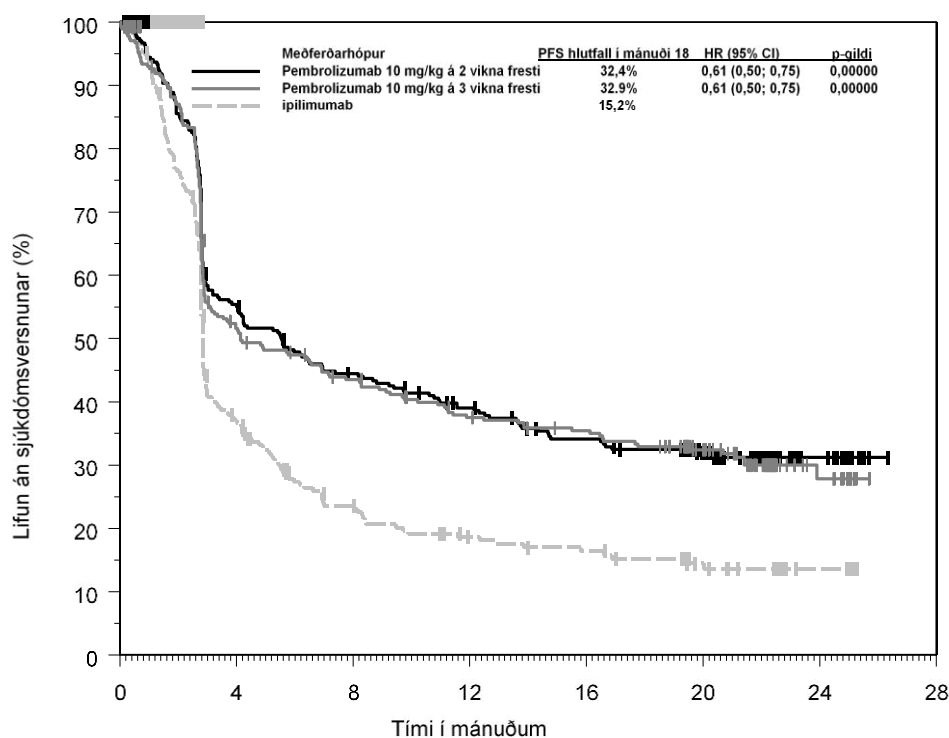
Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun hjá meðferðarhóp í KEYNOTE-006 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá meðferðarhóp í KEYNOTE-006 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu							
Pembrolizumab 10 mg/kg á 2 vikna fresti:	279	148	116	98	82	52	16
Pembrolizumab 10 mg/kg á 3 vikna fresti:	277	136	111	91	84	60	13
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5

KEYNOTE-002: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með sortuæxli sem hafa fengið meðferð með ipilimumabi

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-002, fjölsetra, tvíblindri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli, sem höfðu áður fengið meðferð með ipilimumabi, og með BRAF eða MEK hemli ef þeir voru með BRAF V600 stökkbreytingu. Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) og fengu pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar (n=180) eða 10 mg/kg líkamsþyngdar (n=181) á 3 vikna fresti eða krabbameinslyfjameðferð (n=179, þ.m.t. dacarbazin, temozolomid, carboplatin, paclitaxel eða carboplatin+paclitaxel). Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir ef þeir voru með sjálfsnæmissjúkdóm eða höfðu fengið ónæmisbælandi meðferð svo og sjúklingar með sögu um alvarlegar eða lífshættulegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir eftir meðferð með ipilimumabi, skilgreint sem allar 4. stigs eiturverkanir eða 3. stigs eiturverkanir sem kröfðust meðferðar með barksterum (> 10 mg/sólarhring af prednisóni eða jafngildi þess) í meira en 12 vikur, einnig sjúklingar með yfirstandandi aukaverkanir ≥ 2 . stigs eftir fyrri meðferð með ipilimumabi, sem höfðu áður fengið alvarlegt ofnæmi fyrir einstofna mótefnum, sjúklingar með sögu um lungnabólgu eða sjúkdóm í millivef lungna og sjúklingar með HIV, lifrabólgu B eða lifrabólgu C og ECOG færnis skor ≥ 2 .

Sjúklingar fengu pembrolizumab þar til sjúkdómur tók að versna eða þar til eiturverkanir voru óásættanlegar. Klínískt stöðugir sjúklingar með vísbendingar í upphafi um sjúkdómsversnun fengu að halda meðferð áfram þar til sjúkdómsversnun hafði verið staðfest. Ástand æxlis var metið í 12. viku, síðan á 6 vikna fresti út viku 48, eftir það á 12 vikna fresti. Sjúklingar á krabbameinslyfjameðferð sem fengu óháða staðfestingu á sjúkdómsversnun eftir fyrsta tímasetta mat á sjúkdómnum gátu skipt yfir og fengið 2 mg/kg líkamsþyngdar eða 10 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi á 3 vikna fresti með tvíblindum hætti.

Af 540 sjúklingum voru 61% karlar, 43% ≥ 65 ára (miðgildi aldurs var 62 ár [á bilinu 15-89]) og 98% voru hvítir. Áttatíu og tvö prósent voru með M1c stöðu, 73% höfðu fengið a.m.k. tvær og 32%

sjúklinga höfðu fengið þrjár eða fleiri altækar meðferðir við langt gengnu sortuæxli áður. Fjörutíu og fimm prósent voru með ECOG færnis skor 1, 40% með hækkað LDH og 23% með æxli með BRAF stökkbreytingu.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) metin með IRO samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 og heildarlifun (OS). Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar. Tafla 5 sýnir lykilútkomumælingar í endanlegu greiningunni hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið ipilimumab og mynd 3 sýnir Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar. Báðir hóparnir sem fengu pembrolizumab voru fremri krabbameinslyfjameðferðarhópnum með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar og enginn munur var á milli pembrolizumab skammtanna. Tölfræðilega marktækur munur á pembrolizumabi og krabbameinslyfjameðferð var ekki fyrir hendi í endanlegri greiningu á heildarlifun sem var ekki leiðrétt með tilliti til hugsanlegra truflandi áhrifa af víxlun. Af sjúklingum sem valdir voru með slembivali í krabbameinslyfjahópinn víxluðu 55% og fengu þá meðferð með pembrolizumabi.

Tafla 5: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-002

Endapunktur	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti n=181	Krabbameinslyfja- meðferð n=179
Lifun án sjúkdómsversnunar			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-gildi†	< 0,001	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
Heildarlifun			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-gildi†	0,1173	0,0106‡	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Besta hlutlæga svörun			
ORR % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Algjör svörun	3%	7%	0%
Hlutasvörun	19%	20%	5%
Lengd svörunar§			
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Ekki náð (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% yfirstandandi eftir 12 mánuði	73% ¶	79% ¶	0% ¶

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

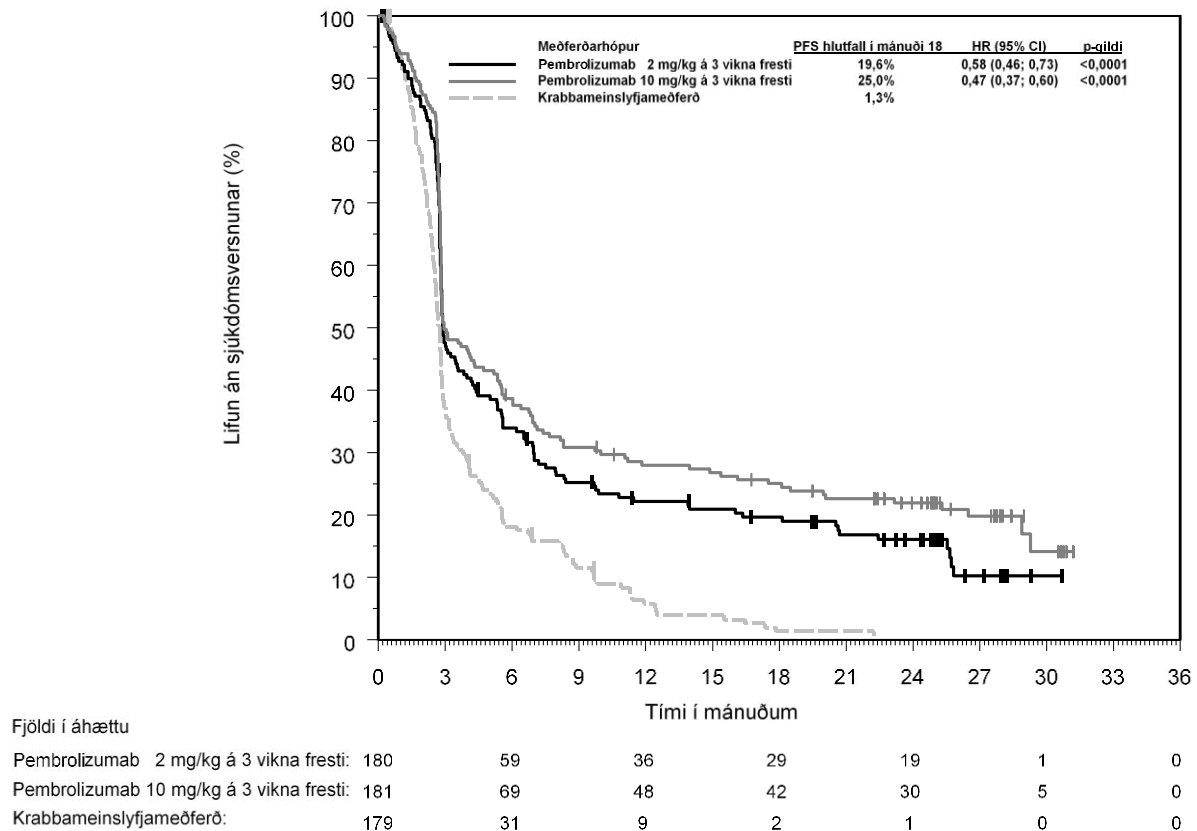
† Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

‡ Ekki tölfræðilega marktækt eftir aðlögun fyrir margfaldan samanburð

§ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun úr endanlegu greiningunni

¶ Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 3: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá meðferðarhóp í KEYNOTE-002 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



KEYNOTE-001: Opin rannsókn hjá sjúklingum með sortuæxli sem hafa ekki fengið meðferð með ipilimumabi og sem hafa fengið meðferð með ipilimumabi

Öryggi og verkun pembrolizumabs hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli var rannsakað í opinni rannsókn án samanburðar, KEYNOTE-001. Verkun hjá 276 sjúklingum var metin í tveimur skilgreindum hópum, annar tók til sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með ipilimumabi (og með BRAF eða MEK hemlum ef þeir voru með BRAF V600 stökkbreytingu). Í hinum hópnum voru sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð með ipilimumabi. Sjúklingum var slembiraðað og fengu pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti eða 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti. Sjúklingar fengu pembrolizumab þar til sjúkdómur tók að versna eða þar til eiturverkanir voru óásættanlegar. Klínískt stöðugir sjúklingar með vísbendingar í upphafi um sjúkdómsversnun fengu að halda meðferð áfram þar til sjúkdómsversnun hafði verið staðfest. Viðmið um útilokun frá rannsókninni voru sambærileg og í KEYNOTE-002.

Af þeim 89 sjúklingum sem fengu 2 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi og höfðu áður fengið ipilimumab, voru 53% karlar, 33% ≥65 ára og miðgildi aldurs var 59 ár (á bilinu 18-88). Allir nema tveir sjúklingar voru hvítir. Áttatíu og fjögur prósent voru með M1c stöðu og 8% sjúklinga voru með sögu um meinvörp í heila. Sjöttíu prósent höfðu fengið a.m.k. tvær og 35% sjúklinga þrjár eða fleiri altækar meðferðir áður við langt gengnu sortuæxli. Í rannsókninni var greint frá BRAF stökkbreytingum hjá 13% þátttakenda. Allir sjúklingar með BRAF stökkbreytt æxli höfðu áður fengið meðferð með BRAF hemli.

Af 51 sjúklingi sem fékk 2 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi og sem höfðu ekki fengið meðferð með ipilimumabi, voru 63% karlar, 35% ≥65 ára og miðgildi aldurs var 60 ár (á bilinu 35-80). Allir nema einn sjúklingur voru hvítir. Sextíu og þrjú prósent voru með M1c stöðu og 2% sjúklinga voru með sögu um meinvörp í heila. Fjörutíu og fimm prósent höfðu ekki fengið meðferð við langt gengnu sortuæxli áður. Í rannsókninni var greint frá BRAF stökkbreytingum hjá 20 (39%) sjúklingum. Á meðal sjúklinga með BRAF stökkbreytt æxli höfðu 10 (50%) fengið meðferð með BRAF hemli.

Aðalútkomumæling verkunar var ORR eftir mat óháðrar skoðunar samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Aukaútkomumælingar verkunar voru tíðni sjúkdómsstjórnunar (felur í sér algjöra svörun, hlutasvörun og stöðugan sjúkdóm), lengd svörunar, lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun. Svörun æxlis var metin á 12 vikna fresti. Í töflu 6 eru lykilútkomumælingar teknar saman hjá sjúklingum sem hafa/eða hafa ekki áður fengið meðferð með ipilimumabi, sem fá pembrolizumab í skammtinum 2 mg/kg líkamsþyngdar byggt á að lágmarki 30 mánaða eftirfylgni hjá öllum sjúklingum.

Tafla 6: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-001

Endapunktur	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með ipilimumabi n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með ipilimumabi n=51
Besta hlutlæga svörun* samkvæmt IRO†		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Algjör svörun	7%	12%
Hlutasvörun	19%	24%
Tíðni sjúkdómsstjórnunar %‡	48%	49%
Lengd svörunar§		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% yfirstandandi eftir 24 mánuði¶	75%	71%
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Hlutfall lifunar án sjúkdómsversnunar eftir 12 mánuði	34%	38%
Heildarlifun		
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	18,9 (11; ekki fyrir hendi)	28,0 (14; ekki fyrir hendi)
Hlutfall heildarlifunar eftir 24 mánuði	44%	56%

* Sjúklingar sem ekki eru með mælanlegan sjúkdóm við upphaf samkvæmt óháðri geislagreiningu eru taldir með

† IRO = samþætt geislagreining og mat krabbameinslæknis samkvæmt RECIST útgáfu 1.1

‡ Byggt á bestu svörun stöðugs sjúkdóms eða betri

§ Byggt á sjúklingum með staðfesta svörun samkvæmt óháðri skoðun, byrjaði daginn sem svörun var fyrst skráð, n= 23 fyrir sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með ipilimumabi, n=18 fyrir sjúklinga sem hafa ekki fengið ipilimumab

¶ Byggt á Kaplan-Meier mati

Niðurstöður hjá sjúklingum sem hafa áður fengið ipilimumab (n=84) og sem hafa ekki fengið ipilimumab (n=52) sem fengu 10 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi á 3 vikna fresti voru svipaðar og hjá sjúklingum sem fengu 2 mg/kg líkamsþyngdar af pembrolizumabi á 3 vikna fresti.

Greining á undirhópum

Staða BRAF stökkbreytingar í sortuæxlum

Greining var gerð á undirhópi sem hluti af endanlegri greiningu í KEYNOTE-002 hjá sjúklingum með villigerðar BRAF (n=414; 77%) eða BRAF stökkbreytingu og fyrri BRAF meðferð (n=126; 23%) eins og sýnt er í töflu 7.

Tafla 7: Niðurstöður verkunar eftir stöðu BRAF stökkbreytinga í KEYNOTE-002

	Villigerðar BRAF		BRAF stökkbreyting og fyrri BRAF meðferð	
Endapunktur	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti (n=136)	Krabbameinslyfja-meðferð (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti (n=44)	Krabbameinslyfja-meðferð (n=42)
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
Heildarlifun Hættuhlutfall* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Greining var gerð á undirhópi sem hluti af endanlegri greiningu í KEYNOTE-006 hjá sjúklingum með villigerðar BRAF (n=525; 63%), BRAF stökkbreytingu án þess að hafa fengið BRAF meðferð (n=163; 20%) og BRAF stökkbreytingu og fyrri BRAF meðferð (n=139; 17%) eins og sýnt er í töflu 8.

Tafla 8: Niðurstöður verkunar eftir stöðu BRAF stökkbreytinga í KEYNOTE-006

	Villigerðar BRAF		BRAF stökkbreyting án fyrri BRAF meðferðar		BRAF stökkbreyting og fyrri BRAF meðferð	
Endapunktur	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti (sameinað)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti (sameinað)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti (sameinað)	Ipilimumab (n=52)
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
Heildarlifun Hættuhlutfall* (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við ipilimumab) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

PD-L1 staða í sortuæxlum

Greining var gerð á undirhópi sem hluti af endanlegri greiningu í KEYNOTE-002 hjá sjúklingum sem voru PD-L1 jákvæðir (PD-L1 tjáning í $\geq 1\%$ æxla og æxlistengdum ónæmisfrumum miðað við allar lífvænlegar æxlisfrumur – MEL skor) á móti PD-L1 neikvæðum. PD-L1 tjáning var rannsökuð afturvirkta með greiningu á mótfnalitun vefja (IHC) með 22C3 og-PD-L1 mótfní. Hjá sjúklingum sem voru matshæfir fyrir PD-L1 tjáningu (79%), voru 69% (n=294) PD-L1 jákvæðir og 31% (n=134) voru PD-L1 neikvæðir. Í töflu 9 eru niðurstöður verkunar teknar saman samkvæmt PD-L1 tjáningu.

Tafla 9: Niðurstöður verkunar samkvæmt PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-002

Endapunktur	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti	Krabbameins- lyfjameðferð	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti	Krabbameins- lyfjameðferð
	PD-L1 jákvæðir		PD-L1 neikvæðir	
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
Heildarlifun Hættuhlutfall* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Greining var gerð á undirhópi sem hluti af endanlegri greiningu í KEYNOTE 006 hjá sjúklingum sem voru PD-L1 jákvæðir (n=671; 80%) á móti PD-L1 neikvæðum (n=150; 18%). Hjá sjúklingum sem voru matshæfir fyrir PD-L1 tjáningu (98%) voru 82% PD-L1 jákvæðir og 18% PD-L1 neikvæðir. Í töflu 10 eru niðurstöður verkunar teknar saman samkvæmt PD-L1 tjáningu.

Tafla 10: Niðurstöður verkunar samkvæmt PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-006

Endapunktur	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti (sameinað)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 eða 3 vikna fresti (sameinað)	Ipilimumab
	PD L1 jákvæðir		PD L1 neikvæðir	
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
Heildarlifun Hættuhlutfall* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við ipilimumab) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Sortuæxli í auga

Hjá 20 sjúklingum með sortuæxli í auga sem tóku þátt í KEYNOTE-001 var ekki greint frá hlutlægri svörun, greint var frá stöðugum sjúkdómi hjá 6 sjúklingum.

KEYNOTE-716: Samanburðarrannsókn með lyfleysu á viðbótarmeðferð hjá sjúklingum sem hafa gengist undir brotnám á stigi IIB eða IIC

Verkun pembrolizumabs var metin í KEYNOTE-716, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir brotnám á sortuæxli á stigi IIB eða IIC. Alls var 976 sjúklingum slembiraðað (1:1) og fengu þeir pembrolizumab 200 mg á þriggja vikna fresti (eða barnaskammtinn [12 til 17 ára] 2 mg/kg í bláæð [allt að hámarki 200 mg] á 3 vikna fresti) (n=487) eða lyfleysu (n=489) í allt að eitt ár eða þar til sjúkdómur tók sig upp aftur eða eitruverkanir urðu óásættanlegar. Slembiröðun var lagskipt eftir AJCC (American Joint Committee on Cancer), 8. útgáfu T stigunar. Sjúklingar með virkan sjálfsmæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar eða sortuæxli í slímhúð eða auga voru útilokaðir. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð við sortuæxli, aðra en skurðaðgerð voru útilokaðir. Sjúklingar fóru í myndgreiningu á 6 mánaða fresti frá slembiröðun út 4. ár og síðan einu sinni 5 árum eftir slembiröðun eða þar til sjúkdómur tók sig upp aftur, eftir því hvort kom fyrst.

Hjá sjúklingunum 976 voru eiginleikar við upphaf rannsóknar: miðgildi aldurs var 61 ár (bil 16-87; 39% 65 ára eða eldri); 2 unglíngar [einn í hvorum meðferðarhópi]; 60% karlar og ECOG færnikor var 0 (93%) og 1 (7%). Sextíu og fjögur prósent voru með stig IIB og 35% voru með stig IIC.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án endurkomu sjúkdóms (recurrence-free survival (RFS)) samkvæmt mati rannsakanda hjá öllu þýðinu, þar sem RFS var skilgreint sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að fyrstu endurkomu sjúkdóms (staðbundið, svæðisbundið eða fjarlæg meinvörp) eða dauðsfall, eftir því hvort kom fyrst. Aukaútkomumælingar verkunar voru lifun án fjarlægra meinvarpa (DMFS) og heildarlifun hjá öllu þýðinu. Heildarlifun var ekki metin formlega þegar greiningin var gerð. Við fyrirframskilgreinda milligreiningu sýndi rannsóknin upphaflega tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án endurkomu sjúkdóms (HR 0,65; 95% CI 0,46; 0,92; p-gildi = 0,00658) hjá sjúklingum sem slembiræðið var í pembrolizumabhópin samanborið við lyfleysu. Niðurstöður sem greint var frá í fyrirframskilgreindu lokagreiningunni á RFS með miðgildi eftirfylgni 20,5 mánuðir, eru teknar saman í töflu 11. Uppfærðar niðurstöður varðandi RFS með miðgildi eftirfylgni 38,5 mánuðir voru í samræmi við lokagreininguna á RFS fyrir sjúklinga sem var slembiræðið í pembrolizumabhópin samanborið við lyfleysu (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,79) (sjá mynd 4). Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án fjarlægra meinvarpa (HR 0,64; 95% CI 0,47; 0,88; p-gildi = 0,00292) hjá sjúklingum sem var slembiræðið í pembrolizumabhópin samanborið við lyfleysu í fyrirframskilgreindu milligreiningunni með miðgildi eftirfylgni 26,9 mánuðir. Niðurstöður sem greint var frá í fyrirframskilgreindu lokagreiningunni fyrir lifun án fjarlægra meinvarpa með miðgildi eftirfylgni 38,5 mánuðir eru teknar saman í töflu 11 og mynd 5.

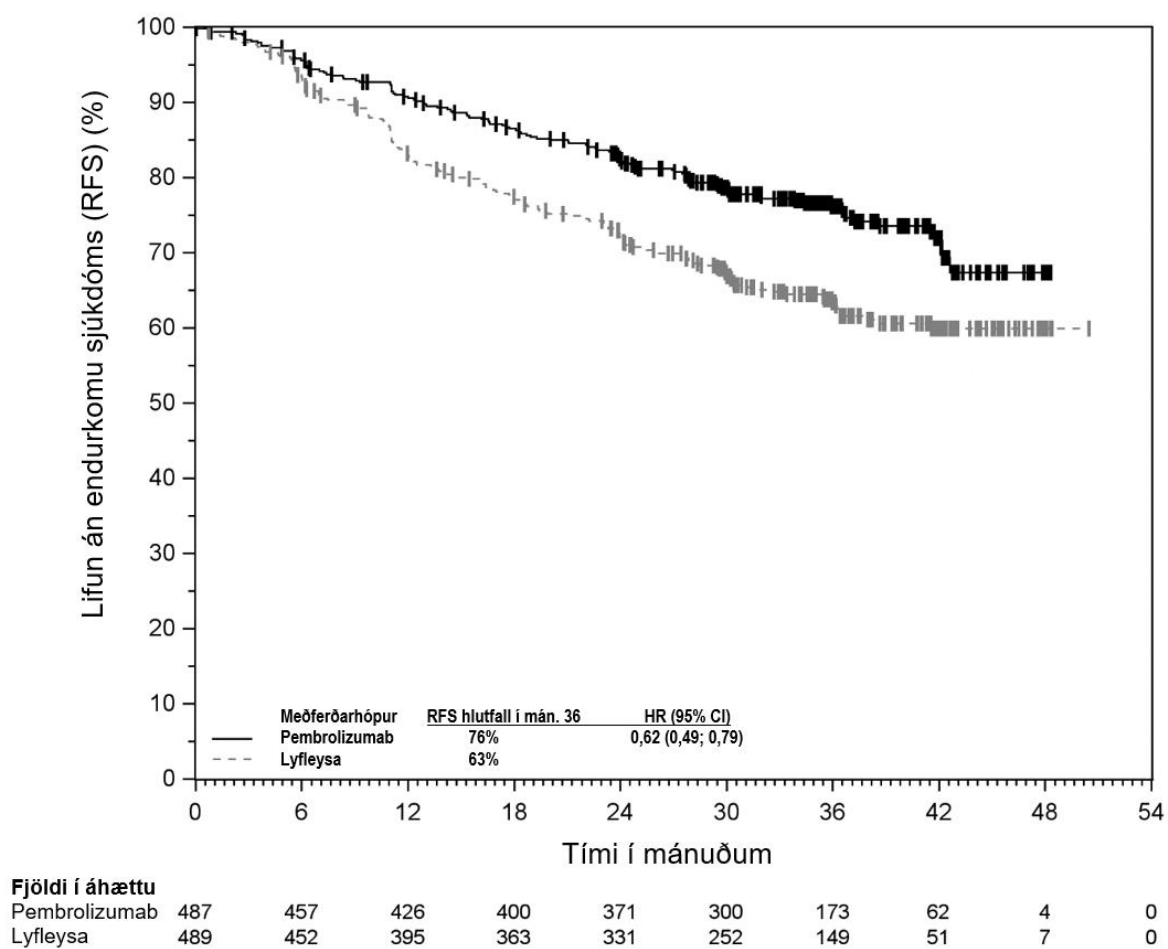
Tafla 11: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-716

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=487	Lyfleysa n=489
RFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	72 (15%)	115 (24%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-gildi (lagskipt log-röðun) [†]	0,00046	
DMFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,59 (0,44; 0,79)	

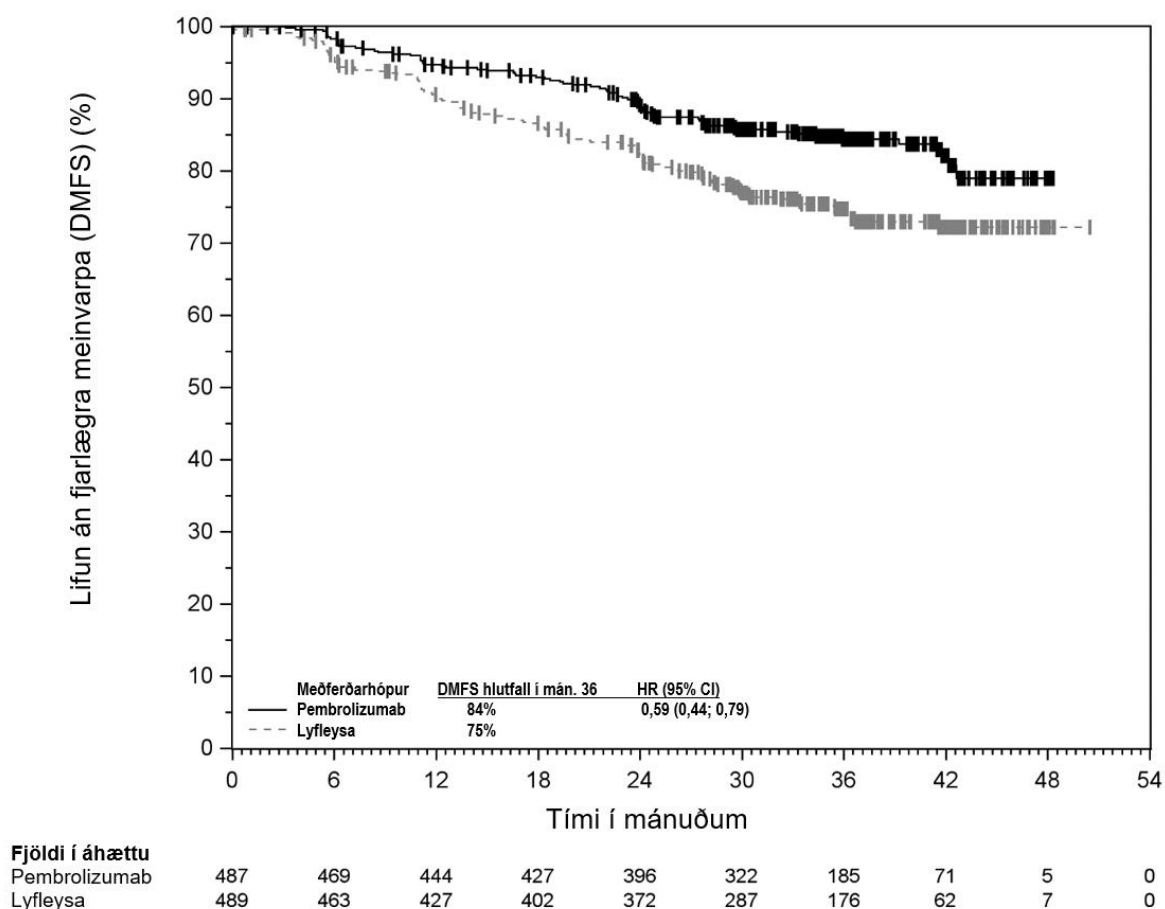
* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[†] Nafngildi p-gildis byggt á log-röðunar prófi lagskiptu eftir American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. útgáfu T stigunar
NR = ekki náð

Mynd 4: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án endurkomu sjúkdóms eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-716 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 5: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án fjarlægra meinvarpa eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-716 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



KEYNOTE-054: Samanburðarrannsókn með lyfleysu á viðbótarmeðferð hjá sjúklingum sem hafa gengist undir algjört brottmál á sortuæxli á stigi III

Verkun pembrolizumabs var metin í KEYNOTE-054, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir algjört brottmál á sortuæxli á stigi IIIA (> 1 mm eitlar með meinvörpum), IIIB eða IIIC. Alls var 1.019 fullorðnum sjúklingum slembiraðað (1:1) og fengu þeir pembrolizumab 200 mg á þriggja vikna fresti (n=514) eða lyfleysu (n=505) í allt að eitt ár, þar til sjúkdómur tók sig upp aftur eða eiturverkanir urðu óásættanlegar. Slembiröðun var lagskipt eftir AJCC, 7. útgáfu stigunar (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 jákvæðir eitlar og IIIC ≥ 4 jákvæðir eitlar) og landsvæðum (Norður-Ameríka, Evrópulönd, Ástralía og önnur lönd eins og skilgreint er). Eitlar verða að hafa verið fjarlægðir hjá sjúklingum og þeir fengið geislameðferð ef við á 13 vikum fyrir upphaf meðferðar. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar eða sortuæxli í slímhúð eða auga voru útilokaðir. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð við sortuæxli, aðra en skurðaðgerð eða interferon við þykku, frumkomnu sortuæxli án vísbendinga um áhrif á eitla voru útilokaðir. Sjúklingar fóru í myndgreiningu á 12 vikna fresti eftir fyrsta skammtinn af pembrolizumabi fyrstu tvö árin, síðan á 6 mánaða fresti frá ári 3 til 5 og árlega eftir það.

Hjá sjúklingunum 1.019 voru eiginleikar við upphaf rannsóknar: miðgildi aldurs var 54 ár (25% 65 ára eða eldri), 62% karlar og ECOG færnisfrumur var 0 (94%) og 1 (6%). Sextán prósent voru með stig IIIA, 46% voru með stig IIIB, 18% voru með stig IIIC (1-3 jákvæðir eitlar) og 20% voru með stig IIIC (≥ 4 jákvæðir eitlar), 50% voru með BRAF V600 stökkbreytingu og 44% voru með BRAF villigerð. PD-L1 tjáning var prófuð afturvirk með IHC greiningu með 22C3 PD-L1 mótefni; 84% sjúklinga voru með PD-L1-jákvætt sortuæxli (PD-L1 tjáning í ≥ 1% æxla og æxlistengdra ónæmisfrumna miðað við allar lífvænlegar æxlisfrumur). Sama stigakerfi var notað fyrir sortuæxli með meinvörpum (MEL-skor).

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án endurkomu sjúkdóms (RFS) samkvæmt mati rannsakanda hjá öllu þýðinu og hjá þeim sem voru með PD-L1 jákvæð æxli, þar sem RFS var skilgreint sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að dagsetningu fyrstu endurkomu sjúkdóms (staðbundið, svæðisbundið eða fjarlæg meinvörp) eða dauðsfall, eftir því hvort kom fyrst. Aukaútkomumælingar verkunar voru lifun án fjarlægra meinvarpa (DMFS) og heildarlifun hjá öllu þýðinu og hjá þýðinu með PD-L1 jákvæð æxli. Heildarlifun var ekki metin formlega þegar greiningarnar voru gerðar. Við fyrirfram tilgreinda milligreiningu sýndi rannsóknin upphaflega tölfraðilega marktækan ávinning í lifun án endurkomu sjúkdóms (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; p-gildi < 0,0001) hjá sjúklingum sem slembiraðað var í pembrolizumabhópinn samanborið við lyfleysu. Uppfærðar niðurstöður verkunar með miðgildi eftirfylgni 45,5 mánuðir eru teknar saman í töflu 12 og myndum 6 og 7.

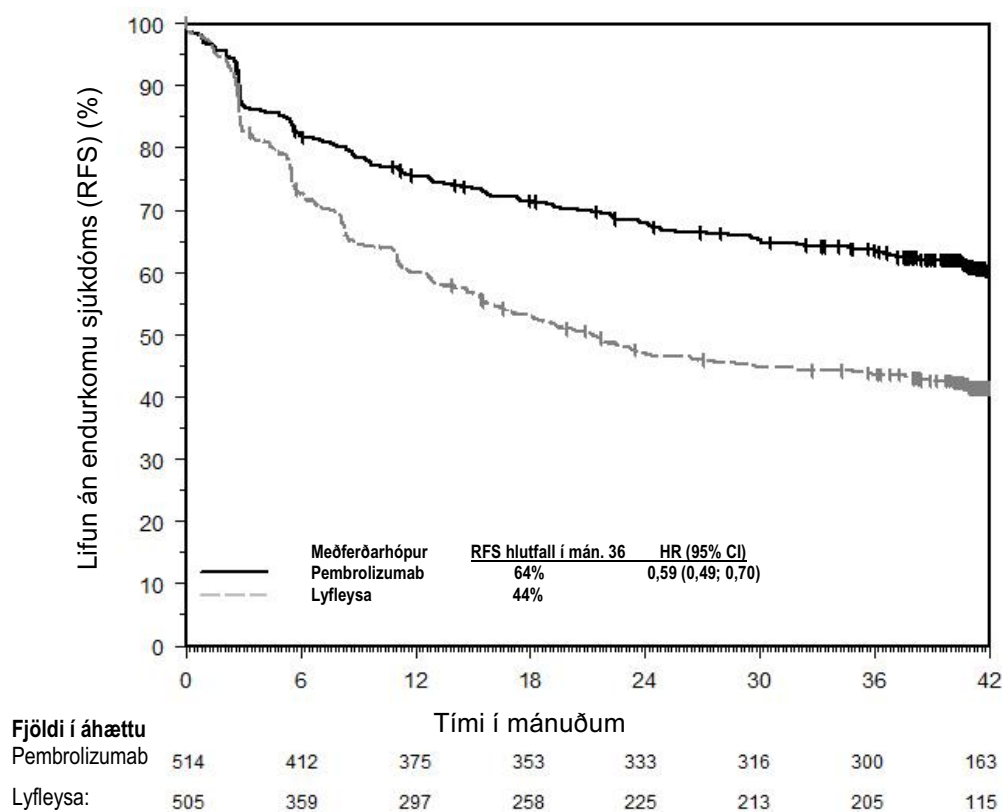
Tafla 12: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-054

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=514	Lyfleysa n=505
RFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	203 (40%)	288 (57%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	173 (34%)	245 (49%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	NR	40,0 (27,7; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-gildi (lagskipt log-röðun)	< 0,0001	

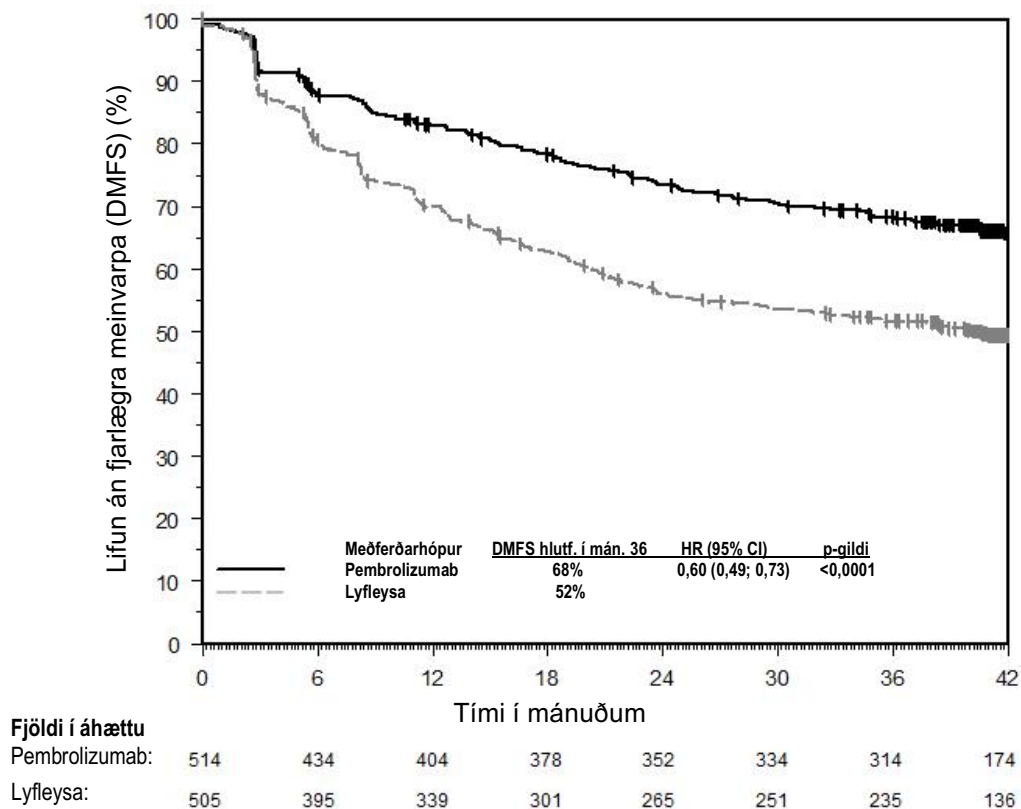
* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

NR = ekki náð

Mynd 6: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án endurkomu sjúkdóms eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-054 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 7: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án fjarlægra meinvarpa eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-054 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Sýnt var fram á ávinning með tilliti til RFS og DMFS hjá öllum undirhópunum, sem voru PD-L1 æxlistjáning, BRAF stökkbreytingastaða og stigun sjúkdóms (samkvæmt AJCC 7. útgáfu). Við endurflokkun í eftirágreiningu samkvæmt núgildandi stigunarkerfi AJCC 8. útgáfu voru niðurstöðurnar sambærilegar.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

KEYNOTE-671: Samanburðarrannsókn á formeðferð og viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með skurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC)

Verkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi sem formeðferð og síðan áframhaldandi sem viðbótarmeðferð eitt og sér var rannsökuð í KEYNOTE-671 sem er fjölsetra, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu. Lykilviðmið fyrir þátttöku í rannsókninni voru sjúklingar með ómeðhöndlað og skurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem eru í mikilli hættu (stig II, IIIA eða IIIB (N2) samkvæmt AJCC 8. útgáfu) á endurkomu, óháð PD-L1 æxlistjáningu samkvæmt PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM prófi. Próf fyrir erfðafræðilegum litningagalla í æxli eða krabbameinsvöldum var ekki skilyrði fyrir þátttöku.

Eftirfarandi forsendur fyrir vali skilgreina sjúklinga í mikilli hættu á endurkomu sjúkdómsins, sem falla undir ábendinguna og endurspegla sjúklingaþýði með sjúkdóm á stigi II – IIIB (N2) samkvæmt 8. útgáfu stigunarkerfisins: æxlisstærð > 4 cm; eða æxli af hvaða stærð sem er með útbreiðslu annaðhvort N1 eða N2; eða æxli sem eru ífarandi í vefi í brjóstholi (beint ífarandi í ytri brjósthimnu, brjóstvegg, þind, þindartaug, miðmætisfleiðru, veggþynnu gollurshúss, miðmæti, hjarta, stórar æðar, barka, endurtekið í barkakýlistaug, vélinda, liðbol, bringubeinskjöl); eða æxli sem ná til meginberkju með æxli > 4 cm; eða æxli > 4 cm sem valda lungnahruni (atelectasis) með teppu sem nær að lungnaþorti; eða æxli með aðskilda æxlisnúta í sama lungnablaði eða öðru lungnablaði sömu megin og frumæxlið.

Ef við átti fengu sjúklingar geislameðferð til viðbótar, áður en þeir fengu viðbótarmeðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altæktrar meðferðar á seinustu 2 árum fyrir meðferð eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slembiröðun var lagskipt eftir stigi sjúkdóms (II, III), PD-L1 æxlistjáningu (TPS ≥ 50% eða < 50%), vefjafræði (flöguþekjugerð, ekki flöguþekjugerð) og landsvæðum (Austur Asía eða önnur landssvæði).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan af eftirfarandi meðferðarhópum:

- Meðferðarhópur A: formeðferð með pembrolizumab 200 mg á degi 1 ásamt cisplatin 75 mg/m² og annaðhvort pemetrexed 500 mg/m² á degi 1 eða gemcitabin 1.000 mg/m² á degi 1 og 8 í hverri 21 dags lotu, allt að 4 lotur. Eftir skurðaðgerð var pembrolizumab 200 mg gefið á 3 vikna fresti, allt að 13 lotur.
- Meðferðarhópur B: formeðferð með lyfleysu á degi 1 ásamt cisplatin 75 mg/m² og annaðhvort pemetrexed 500 mg/m² á degi 1 eða gemcitabin 1.000 mg/m² á degi 1 og 8 í hverri 21 dags lotu, allt að 4 lotur. Eftir skurðaðgerð var lyfleysa gefin á 3 vikna fresti, allt að 13 lotur.

Í öllum tilvikum var rannsóknarlyfið gefið með innrennsli í bláæð. Meðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu var haldið áfram til loka meðferðar (17 lotur), sjúkdómur ágerðist sem útilokaði læknaði skurðaðgerð, sjúkdómur tók sig upp aftur í viðbótarmeðferðinni, sjúkdómur ágerðist hjá þeim sem gengust ekki undir skurðaðgerð eða voru með ófullnægjandi brotnám og hófu viðbótarmeðferð eða eiturverkanir urðu óásættanlegar. Ástand æxlis var metið við upphaf, í viku 7 og viku 13 í formeðferðinni og innan 4 vikna áður en viðbótarmeðferðin hófst. Þegar viðbótarmeðferðin var hafin var lagt mat á æxli á 16 vikna fresti út þriðja árið og síðan á 6 mánaða fresti.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun (OS) og lifun án tilvika (EFS) samkvæmt mati rannsakanda.

Aukaútkomumælingar verkunar voru meinafræðilegt heildarsvörunarhlutfall (pCR) og talsvert meinafræðilegt svörunarhlutfall (major pathological response, mPR) samkvæmt mati BIPR (blinded independent pathology review).

Alls var 797 sjúklingum í KEYNOTE-671 slembiraðað: 397 sjúklingar í pembrolizumab hópinn og 400 í lyfleysuhópinn. Einkenni við upphaf rannsóknar voru: miðgildi aldurs 64 ár (á bilinu: 26 til 83), 45% voru 65 ára eða eldri; 71% karlar; 61% hvítir, 31% asískir og 2% svartir. Sextíu og þrjú prósent voru með ECOG færnikor 0 og 37% með færnikor 1; 30% voru með sjúkdóm á stigi II og 70% með stig III; 33% voru með TPS $\geq$ 50% og 67% með TPS $<$ 50%; 43% voru með æxli af flöguþekjugerð og 57% með æxli sem ekki voru af flöguþekjugerð; 31% voru frá Austur-Asíu. Fjögur prósent sjúklinga voru með EGFR stökkbreytingar og hjá 66% var staða EGFR stökkbreytinga ekki þekkt. Þrjú prósent sjúklinga voru með ALK yfirfærslu og hjá 68% var ALK yfirfærsla ekki þekkt.

Áttatíu og eitt prósent sjúklinga í hópnum sem fékk pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi fengu læknaði skurðaðgerð samanborði við 76% sjúklinga í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til OS, EFS, pCR og mPR hjá sjúklingum sem fengu samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi, fylgt eftir með pembrolizumab einlyfjameðferð samanborði við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi, fylgt eftir með lyfleysu eingöngu. Í fyrirframskilgreindri milligreiningu (miðgildi eftirfylgni 21,4 mánuðir (á bilinu: 0,4 til 50,6 mánuðir)) var hættuhlutfall fyrir EFS 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72; $p < 0,0001$) hjá sjúklingum sem samkvæmt slembivali fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi, fylgt eftir með pembrolizumab einlyfjameðferð samanborði við sjúklinga sem samkvæmt slembivali fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi, fylgt eftir með lyfleysu eingöngu. Þegar greiningin var gerð voru niðurstöður heildarlifunar ekki fullbúnar.

Í töflu 13 er samantekt á lykilniðurstöðum verkunar í fyrirframskilgreindri milligreiningu með miðgildi eftirfylgni 29,8 mánuðir (á bilinu: 0,4 til 62,0 mánuðir). Kaplan-Meier gröf fyrir OS og EFS eru á myndum 8 og 9.

Tafla 13: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-671

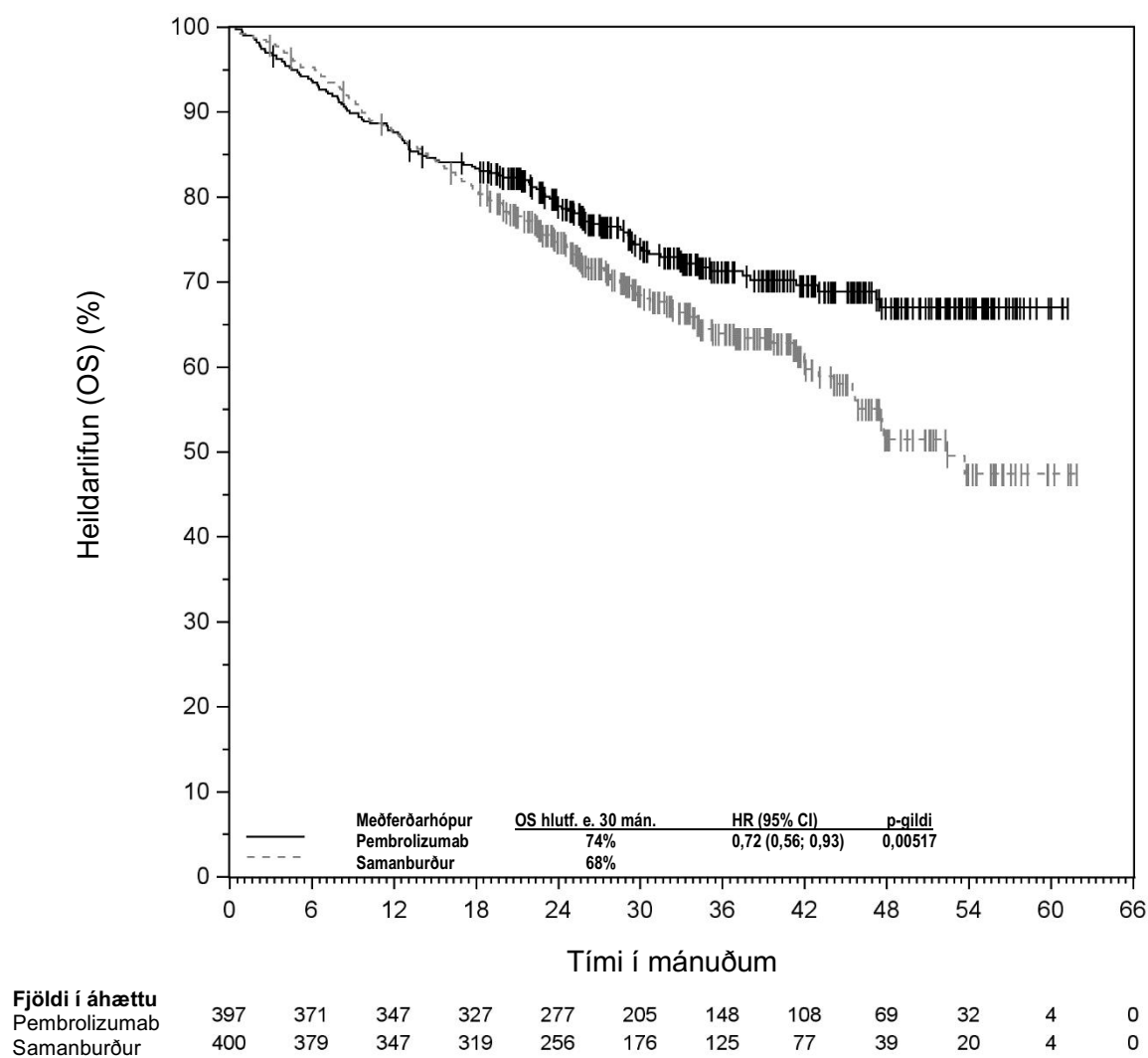
Endapunktur	Pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð / pembrolizumab n = 397	Lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð / lyfleysa n = 400
Heildarlifun (OS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	110 (28%)	144 (36%)
Miðgildi í mánuðum* (95% CI)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-gildi [‡]	0,00517	
EFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	174 (44%)	248 (62%)
Miðgildi í mánuðum* (95% CI)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,59 (0,48; 0,72)	

* Byggt á Kaplan-Meier mati

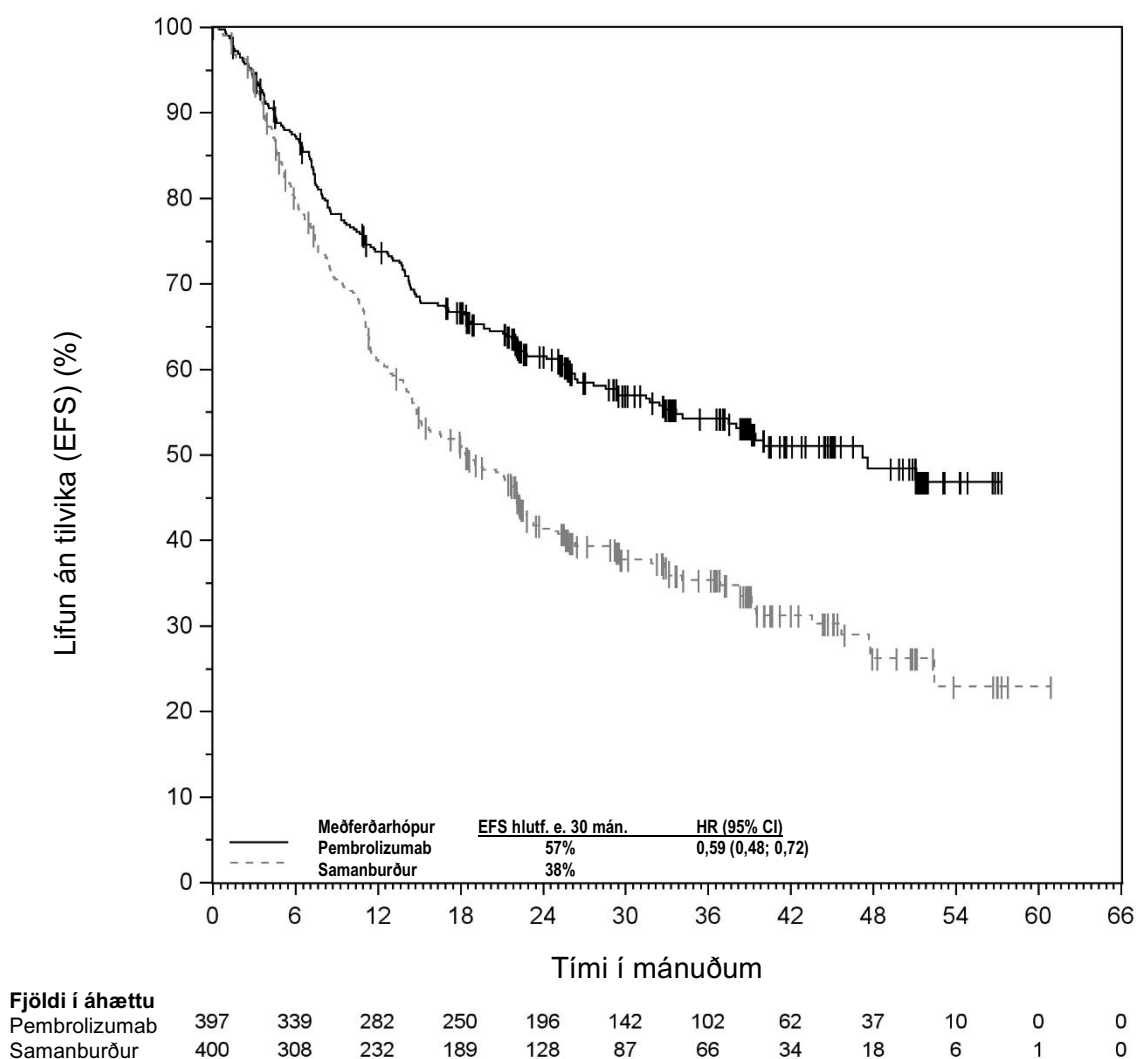
[†] Byggt á Cox aðhvarfslíkani þar sem meðferð var skýribreyta lagskipt eftir stigi sjúkdóms, PD-L1 æxlistjáningu, vefjafræði og landsvæðum

[‡] Byggt á lagskiptu log-röðunarprófi
NR = ekki náð

Mynd 8: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-671 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 9: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án tilvika eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-671 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Könnunargreining á undirhópi sem gerð var eftir á KEYNOTE-671 hjá sjúklingum sem voru með PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (pembrolizumab hópur [n=132; 33%] og lyfleysuhópur [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (pembrolizumab hópur [n=127; 32%] og lyfleysuhópur [n=115; 29%]) og TPS < 1% (pembrolizumab hópur [n=138; 35%] og lyfleysuhópur [n=151; 38%]). Hættuhlutfall fyrir EFS var 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) hjá sjúklingum með TPS $\geq 50\%$, 0,52 (95% CI: 0,36; 0,73) hjá sjúklingum með TPS = 1 - 49% og 0,75 (95% CI: 0,56; 1,01) hjá sjúklingum með TPS < 1%. Hættuhlutfall fyrir heildarlifun var 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) hjá sjúklingum með TPS $\geq 50\%$, 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07) hjá sjúklingum með TPS = 1 - 49% og 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32) hjá sjúklingum með TPS < 1%.

KEYNOTE-091: Samanburðarrannsókn með lyfleysu á viðbótarmeðferð eftir brotnám hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-091 sem er fjölsetra, slembuð, þríblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð í mikilli hættu (stig IB [T2a ≥ 4 cm], II eða IIIA samkvæmt AJCC 7. útgáfu) á endurkomu eftir algjört brotnám, án tillits til PD-L1 tjáningar, engin fyrri formeðferð með geislum og/eða formeðferð með krabbameinslyfjum, og engin fyrri eða fyrirhuguð viðbótargeislameðferð vegna yfirstandandi illkynja sjúkdóms. Próf fyrir erfðafræðilegum litningagalla í æxli/krabbameinsvöldum var ekki skilyrði fyrir þátttöku.

Eftirfarandi forsendur fyrir vali skilgreina sjúklinga í mikilli hættu á endurkomu sjúkdómsins, sem falla undir ábendinguna og endurspegla sjúklingaþýði með sjúkdóm á stigi IB [T2a ≥ 4 cm], II eða

IIIA samkvæmt 7. útgáfu stigunarkerfisins: æxlisstærð ≥ 4 cm; eða æxli af hvaða stærð sem er með útbreiðslu annaðhvort N1 eða N2; eða æxli sem eru ífarandi í vefi í brjóstholi (beint ífarandi í ytri brjósthimnu, brjóstvegg, þind, þindartaug, miðmætisfleiðru, veggþynnu gollurshúss, miðmæti, hjarta, stórar æðar, barka, endurtekið í barkakýlistaug, vélinda, liðbol, bringubeinskjöl); eða æxli sem ná til meginberkju < 2 cm frá bringubeinskili án þess að ná til hans; eða æxli sem tengjast lungnahrúni (atelectasis) eða teppumillivefslungnabólgu í öllu lunganu; eða æxli með aðskilda æxlisnúta í sama lungnablaði eða öðru lungnablaði sömu megin og frumæxlið. Rannsóknin náði ekki til sjúklinga sem voru með útbreiðslu N2 með æxli sem eru einnig ífarandi í miðmæti, hjarta, stórar æðar, barka, endurtekið í barkakýlistaug, vélinda, liðbol, bringubeinskjöl, eða með aðskilda æxlisnúta í mismunandi lungnablöðum á sömu hlið.

Sjúklingar gátu hafa fengið/eða ekki fengið viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum samkvæmt ráðleggingum læknisins. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækrar meðferðar á seinustu 2 árum fyrir meðferð eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar eða sem höfðu fengið meira en 4 lotur af viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slembiröðun var lagskipt eftir stigi sjúkdóms (IB; II; IIIA), viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum (engin viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum; viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum), PD-L1 stöðu (TPS $< 1\%$ [neikvætt]; TPS 1-49%; TPS $\geq 50\%$), og landsvæðum (Vestur Evrópa; Austur Evrópa; Asía; aðrir heimshlutar). Sjúklingum var slembiröðað (1:1) og fengu pembrolizumab 200 mg (n=590) eða lyfleysu (n=587) í bláæð á 3 vikna fresti.

Meðferð var haldið áfram fram að endurkomu sjúkdóms í samræmi við skilgreiningu RECIST 1.1 samkvæmt ákvörðun rannsakanda, eiturverkanir urðu óásættanlegar eða í u.þ.b. 1 ár (18 skammtar). Sjúklingar fóru í myndgreiningu á 12 vikna fresti eftir fyrsta skammt af pembrolizumabi fyrsta árið, síðan á 6 mánaða fresti ár 2 til 3, og síðan árlega til loka árs 5. Eftir ár 5 er myndgreining samkvæmt hefðbundnum starfsháttum.

Af 1.177 slembiröðuðum sjúklingum fengu 1.010 (86%) viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum með platínulyfi eftir algjört brott nám. Hjá þessum 1.010 sjúklingum í KEYNOTE-091 voru upphafsbættir: miðgildi aldurs 64 ár (á bilinu: 35 til 84), 49% voru 65 ára eða eldri; 68% karlar og 77% hvítir, 18% asískir, 86% reyktu eða höfðu reykt. ECOG færnis skor var 0 hjá 61% og færnis skor 1 hjá 39%. Tólf prósent voru með stig sjúkdóms IB (T2a ≥ 4 cm), 57% stig II og 31% stig IIIA. Þrjátíu og níu prósent voru með PD-L1 tjáningu TPS $< 1\%$ [neikvætt], 33% voru með TPS 1-49%, 28% voru með TPS $\geq 50\%$. Sjö prósent voru með þekktar EGFR stökkbreytingar, 38% voru án EGFR stökkbreytinga og hjá 56% var staða EGFR stökkbreytinga ekki þekkt. Fimmtíu og tvö prósent voru frá Vestur Evrópu, 20% frá Austur Evrópu, 17% frá Asíu og 11% frá öðrum heimshlutum.

Aðalútkomumæling verkunar var lifun án sjúkdóms (DFS) samkvæmt mati rannsakanda hjá heildarþýði og þýði með PD-L1 tjáningu TPS $\geq 50\%$ þar sem DFS var skilgreint sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar til dagsetningar fyrstu endurkomu (staðbundin/svæðisbundin endurkoma, fjarmeinvörp), annars illkynja sjúkdóms eða dauðsfalls, hvað sem varð á undan. Aukalútkomumælingar verkunar voru mat rannsakanda á DFS hjá þýði með PD-L1 tjáningu TPS $\geq 1\%$ og heildarlifun hjá heildarþýði og þýði með PD-L1 tjáningu TPS $\geq 50\%$ og TPS $\geq 1\%$.

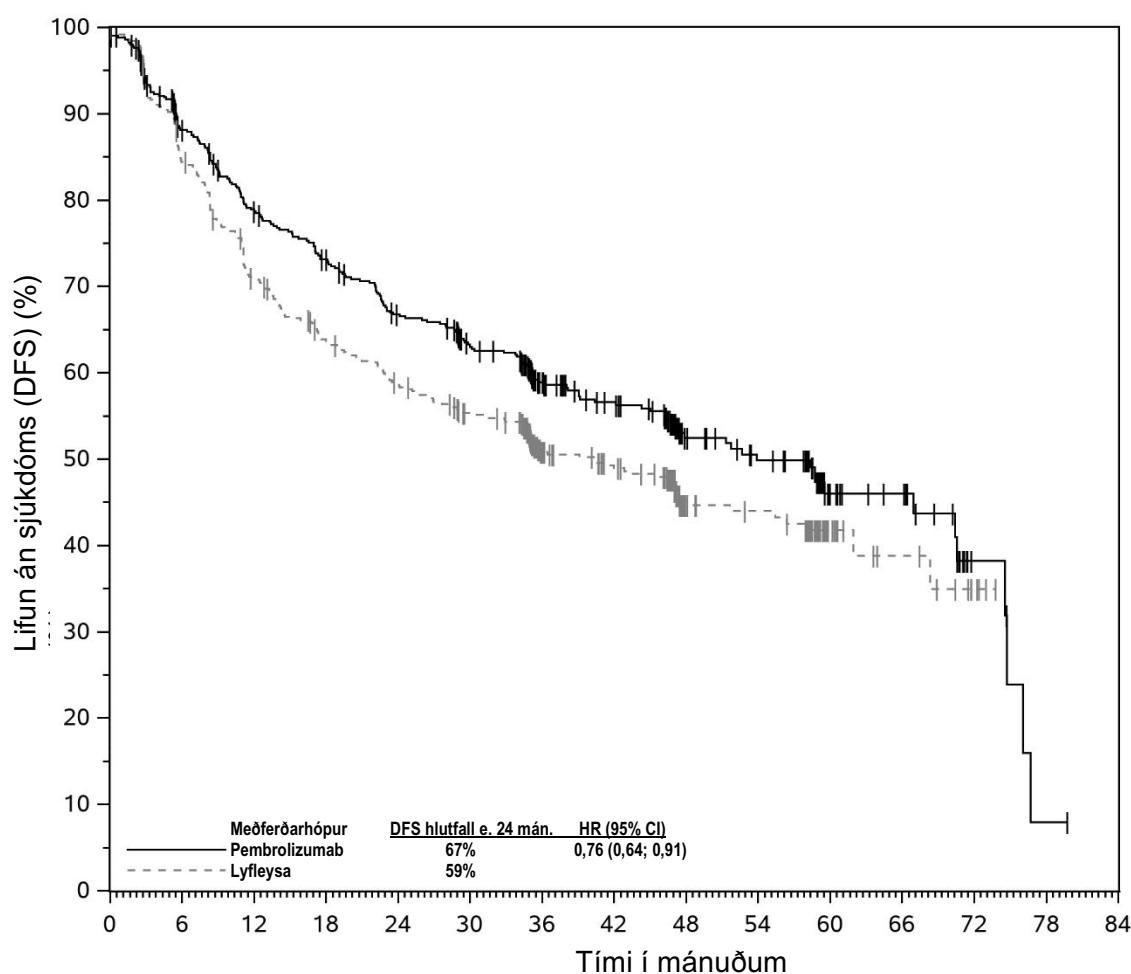
Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til DFS hjá heildarþýði (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) í fyrirframskilgreindri milligreiningu með miðgildi eftirfylgni 32,4 mánuðir (á bilinu: 0,6 til 68 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab samkvæmt slembivali samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu samkvæmt slembivali. Í töflu 14 og á mynd 10 er samantekt á niðurstöðum verkunar hjá sjúklingum sem fengu viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum við lokagreiningu á DFS þar sem miðgildi eftirfylgni var 46,7 mánuðir (á bilinu 0,6 til 84,2). Þegar greiningin var gerð voru niðurstöður heildarlifunar ekki fullbúnar, með aðeins 58% af fyrirframskilgreindum tilvikum heildarlifunar hjá heildarþýðinu. Könnunargreining á heildarlifun bendir til tilhneigingar sem er hagstæð pembrolizumabi miðað við lyfleysu með HR 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) hjá sjúklingum sem fengu viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum.

Tafla 14: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-091 hjá sjúklingum sem fengu viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=506	Lyfleysa n=504
DFS		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	225 (44%)	262 (52%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mánuðir (miðgildi) (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Byggt á fjölbreytu Cox aðhvarfslíkani

Mynd 10: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdóms eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-091 (sjúklingar sem fengu viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum)



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

KEYNOTE-024: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með NSCLC, sem ekki höfðu áður fengið meðferð

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-024, fjölsetra, opinni samanburðarrannsókn á meðferð á NSCLC með meinvörpum sem ekki hafði áður verið meðhöndlað. Sjúklingar höfðu PD-L1 tjáningu með $\geq 50\%$ TPS (tumour proportion score), byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá pembrolizumab í skammtinum 200 mg á 3 vikna fresti (n=154) eða krabbameinslyfjameðferð að vali rannsóknarlæknis sem innihélt

plátínulyf (n=151; þar með talið pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabin+cisplatin, gemcitabin+carboplatin eða paclitaxel+carboplatin. Sjúklingar með NSCLC sem ekki var flöguþekjukrabbamein gátu fengið viðhaldsmeðferð með pemetrexed). Sjúklingar fengu meðferð með pembrolizumabi þar til óásættanleg eiturvefur kom fram eða að sjúkdómurinn ágerðist. Meðferð gat haldið áfram þó að sjúkdómurinn ágerðist ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og rannsóknarlæknir taldi að það leiddi til klíníks ávinnings. Hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn ágerðist ekki gat meðferð varað í allt að 24 mánuði. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með EGFR eða ALK erfðafræðilega litningagalla í æxli, með sjálfsnæmissjúkdóm sem þarfnast altækrar meðferðar innan 2 ára meðferðar, með sjúkdóm sem þarfnast ónæmisbælandi meðferðar, eða sem höfðu fengið brjóstholsgæslu sem nam meira en 30 Gy á undangengnum 26 vikum. Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti. Sjúklingar í krabbameinslyfjameðferð, með sjúkdóm sem staðfest var af óháðum aðila að ágerðist, gátu skipt um hóp og fengið pembrolizumab.

Einkenni 305 sjúklinga í KEYNOTE-024 við upphaf rannsóknar voru; miðgildi aldurs var 65 ár (54% 65 ára eða eldri), 61% karlar, 82% hvítir, 15% af asískir og ECOG færnissskor var 0 hjá 35% og 1 hjá 65%. Einkenni sjúkdóms voru; flöguþekjukrabbamein (18%) og ekki flöguþekjukrabbamein (82%), M1 (99%) og meinvörp í heila (9%).

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metin með BICR (Blinded Independent Central Review) samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Aukaútkomumælingar verkunar voru heildarlifun (OS) og ORR (metin með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1). Í töflu 15 er tekið saman yfirlit yfir helstu mælingar varðandi virkni hjá öllu rannsóknarþýðinu. Greint er frá niðurstöðum varðandi lifun án sjúkdómsversnunar og ORR úr milligreiningu við eftirfylgni að miðgildi í 11 mánuði. Greint er frá niðurstöðum varðandi heildarlifun úr endanlegu greiningunni við eftirfylgni að miðgildi í 25 mánuði.

Tafla 15: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-024

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=154	Krabbameinslyfja- meðferð n=151
Lifun án sjúkdómsversnunar (PFS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	73 (47%)	116 (77%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-gildi†	<0,001	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
Heildarlifun (OS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	73 (47%)	96 (64%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-gildi†	0,002	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Algjör svörun	4%	1%
Hlutasvörun	41%	27%
Lengd svörunar‡		
Mánuðir, miðgildi (á bili)	Náðist ekki (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	88%§	59%¶

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

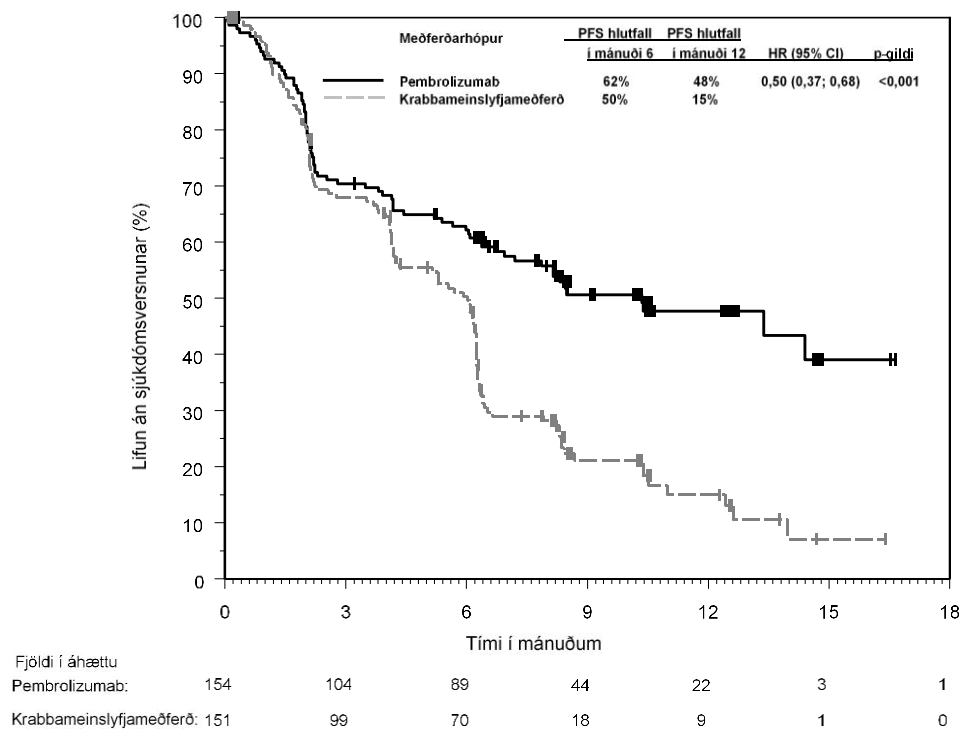
‡ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

§ Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 43 sjúklingar með svörun í 6 mánuði eða lengur

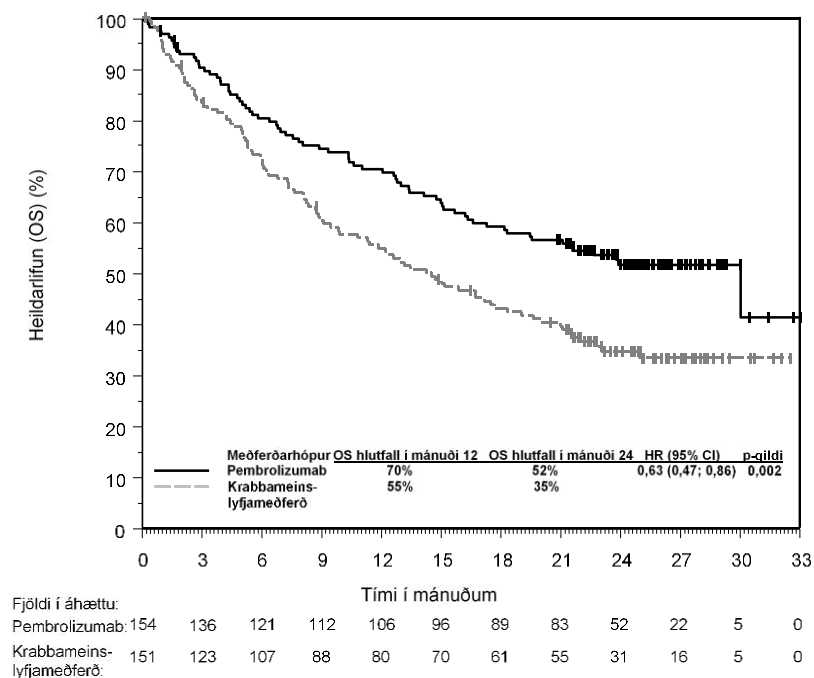
¶ Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 16 sjúklingar með svörun í 6 mánuði eða lengur

NA = liggur ekki fyrir

Mynd 11: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-024 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (Intent to Treat Population))



Mynd 12: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-024 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Í undirhópagreiningu var minnkaður lifunarávinningur fyrir pembrolizumab, samanborið við krabbameinslyfjameðferð, hjá þeim litla hópi sjúklinga sem aldrei höfðu reykt. Hinsvegar er ekki hægt að draga neina endanlega ályktun af þessum gögnum vegna þess hversu fáir sjúklingarnir voru.

KEYNOTE-042: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með NSCLC sem ekki höfðu áður fengið meðferð

Öryggi og verkun pembrolizumabs var einnig rannsakað í KEYNOTE-042, fjölsetra samanburðarrannsókn á meðferð á ómeðhöndluðu NSCLC, staðbundnu, langt gengnu eða með meinvörpum. Hönnun rannsóknarinnar var svipuð KEYNOTE-024, nema að sjúklingar höfðu PD-L1 tjáningu með $\geq 1\%$ TPS byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM prófi. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá 200 mg af pembrolizumabi á 3 vikna fresti (n=637) eða krabbameinslyfjameðferð að vali rannsóknarlæknis sem innihélt platínulyf (n=637; þ.m.t. pemetrexed+carboplatin eða paclitaxel+carboplatin. Sjúklingar með NSCLC sem ekki var af flöguþekjugerð gátu fengið viðhaldsmeðferð með pemetrexed.). Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti fyrstu 45 vikurnar og síðan á 12 vikna fresti.

Af 1.274 sjúklingum í KEYNOTE-042 höfðu 599 (47%) æxli sem tjáðu PD-L1 með TPS $\geq 50\%$ byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM prófi. Einkenni þessara 599 sjúklinga við upphaf rannsóknar voru meðal annars: miðgildi aldurs var 63 ár (45% 65 ára eða eldri), 69% voru karlar, 63% hvítir og 32% asískir, 17% af rómönskum uppruna og ECOG færnissskor var 0 hjá 31% og 1 hjá 69%. Einkenni sjúkdóms voru; flöguþekjugerð (37%) og ekki flöguþekjugerð (63%), stig IIIA (0,8%), stig IIIB (9%), stig IV (90%) og meinvörp í heila sem höfðu verið meðhöndluð (6%).

Aðalútkomumæling verkunar var heildarlifun. Aukaútkomumælingar verkunar voru PFS og ORR (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækan ávinning varðandi heildarlifun (OS) hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 TPS $\geq 1\%$ og slembiraðað var til að fá pembrolizumab einlyfjameðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð (HR 0,82; 95% CI 0,71; 0,93 við lokagreiningu) og hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 TPS $\geq 50\%$ og slembiraðað var til að fá pembrolizumab einlyfjameðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð. Í töflu 16 er samantekt á lykilniðurstöðum verkunar fyrir TPS $\geq 50\%$ þýðið við lokagreiningu sem gerð var eftir miðgildistíma eftirfylgni sem var 15,4 mánuðir. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun fyrir TPS $\geq 50\%$ þýðið á grundvelli lokagreiningar er sýnt í mynd 13.

Tafla 16: Niðurstöður verkunar (PD-L1 TPS $\geq$ 50%) í KEYNOTE-042

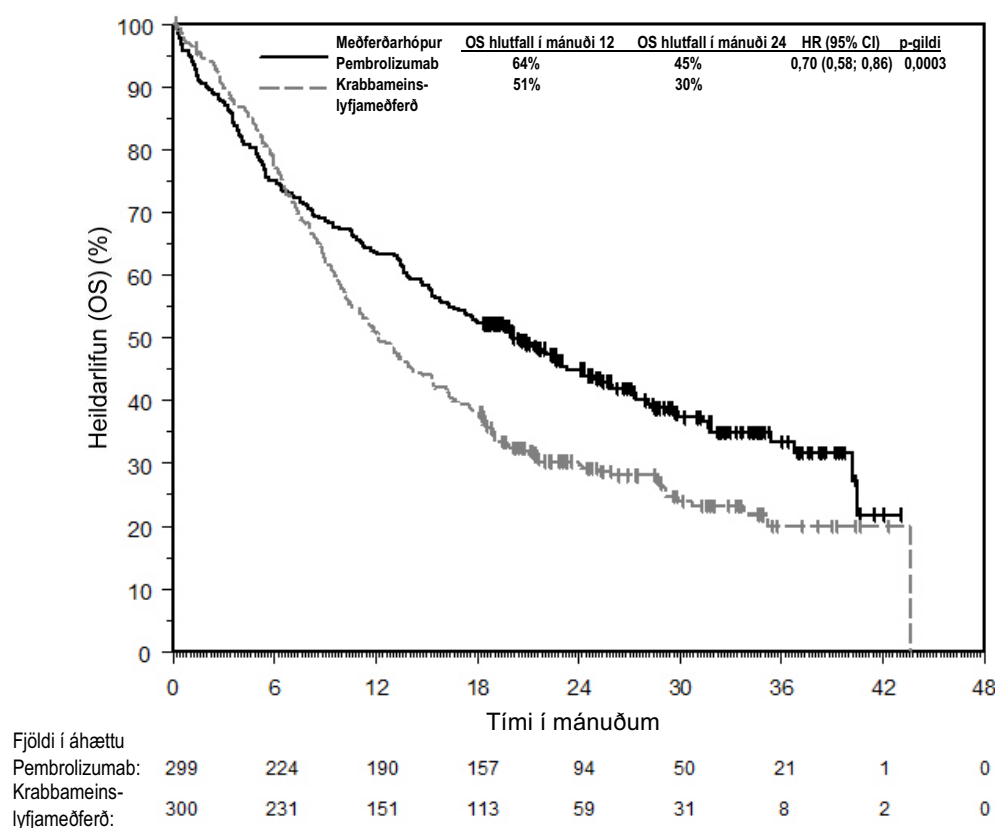
Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=299	Krabbameinslyfja- meðferð n=300
Heildarlífur (OS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	180 (60%)	220 (73%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-gildi†	0,0003	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
Lífur án sjúkdómsversnunar (PFS)		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	238 (80%)	250 (83%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR % (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Algjör svörun	1%	0,3%
Hlutasvörun	38%	32%
Lengd svörunar‡		
Mánuðir, miðgildi (bil)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% með lengd svörunar $\geq$ 18 mánuðir	57%	34%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

‡ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

Mynd 13: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-042 (sjúklingar með PD-L1 tjáningu TPS $\geq 50\%$, þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Niðurstöður könnunargreiningar á undirhópi, sem gerð var eftirá (post-hoc), sýndi tilhneigingu til minni lifunarávinnings fyrir pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð, bæði á fyrstu 4 mánuðunum og meðan á allri meðferðinni stóð, hjá sjúklingum sem aldrei höfðu reykt. Hins vegar er ekki hægt að draga afgerandi ályktun vegna könnunareðlis þessarar undirhópagreiningar.

KEYNOTE-189: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) og ekki af flöguþekjurgerð sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með pemetrexed og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi var rannsökuð í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við virkt lyf, KEYNOTE-189. Lykilviðmið fyrir þátttöku í rannsókn voru lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og ekki af flöguþekjurgerð með meinvörpum, engin fyrri altæk meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum og engir EGFR eða ALK erfðafræðilegir litningagallar í æxli. Sjúklingar með sjálfsmáttástand sem þarfnadist altækrar meðferðar innan 2 ára fyrir meðferð; sjúkdóm sem þarfnast ónæmisbælandi meðferðar, eða sem höfðu fengið brjóstholsgæslu sem nam meira en 30 Gy á undangengnum 26 vikum gátu ekki tekið þátt. Sjúklingum var slembiraðað (2:1) til að fá eina af eftirfarandi áætlunum:

- Pembrolizumab 200 mg ásamt pemetrexed 500 mg/m² og að vali rannsóknarlæknis cisplatin 75 mg/m² eða carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. í bláæð á 3 vikna fresti í 4 lotur, eftir það pembrolizumab 200 mg og pemetrexed 500 mg/m² í bláæð á 3 vikna fresti (n=410)
- Lyfleysa ásamt pemetrexed 500 mg/m² og að vali rannsóknarlæknis cisplatin 75 mg/m² eða carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. í bláæð á 3 vikna fresti í 4 lotur, eftir það lyfleysa og pemetrexed 500 mg/m² í bláæð á 3 vikna fresti (n=206)

Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram þar til sjúkdómsversnun var samkvæmt RECIST 1.1 að mati rannsóknarlæknisins, fram komu óásættanlegar eiturverkanir eða að hámarki í 24 mánuði. Lyfjagjöf pembrolizumabs var leyfð fram yfir sjúkdómsversnun metin með BICR samkvæmt RECIST eða fram yfir að meðferð með pemetrexed var hætt ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og fékk klínískan ávinning að mati rannsóknarlæknisins. Hjá sjúklingum sem luku 24 mánuðum af meðferð

eða fengu algjöra svörun var hægt að hefja meðferð með pembrolizumabi aftur við sjúkdómsversnun og gefa í allt að 1 ár til viðbótar. Ástand æxlis var metið í viku 6 og viku 12, eftir það síðan á 9 vikna fresti. Sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð með sjúkdóm sem staðfest var af óháðum aðila að ágerðist var boðið pembrolizumab sem einlyfjameðferð.

Einkenni 616 sjúklinga í KEYNOTE-189 við upphaf rannsóknarinnar voru: miðgildi aldurs var 64 ár (49% 65 ára eða eldri), 59% karlar, 94% hvítir, 3% asískir og ECOG færnissskor var 0 hjá 43% og 1 hjá 56%, 31% PD-L1 neikvæðir (TPS <1%) og 18% með meinvörp í heila sem voru ómeðhöndluð eða meðhöndluð við upphaf.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Í töflu 17 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar og myndir 14 og 15 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar, byggt á endanlegri greiningu þar sem miðgildistími eftirfylgni var 18,8 mánuðir.

Tafla 17: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-189

Endapunktur	Pembrolizumab + Pemetrexed + krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi n=410	Lyfleysa + Pemetrexed + krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi n=206
Heildarlifun*		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	258 (63%)	163 (79%)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-gildi [‡]	< 0,00001	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	22,0 (19,5, 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	337 (82%)	197 (96%)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-gildi [‡]	< 0,00001	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [§] % (95% CI)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Algjör svörun	1,2%	0,5%
Hlutasvörun	47%	19%
p-gildi [¶]	< 0,0001	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (bil)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4; 27,8+)
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir [#]	53%	27%

* Samtals 113 sjúklingar (57%) sem hættu á meðferð í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð vixluðu og fengu einlyfjameðferð með pembrolizumabi eða fengu meðferð sem grípur inn í stjórnfærla ónæmiskerfisins (checkpoint inhibitor) í kjölfarið.

[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

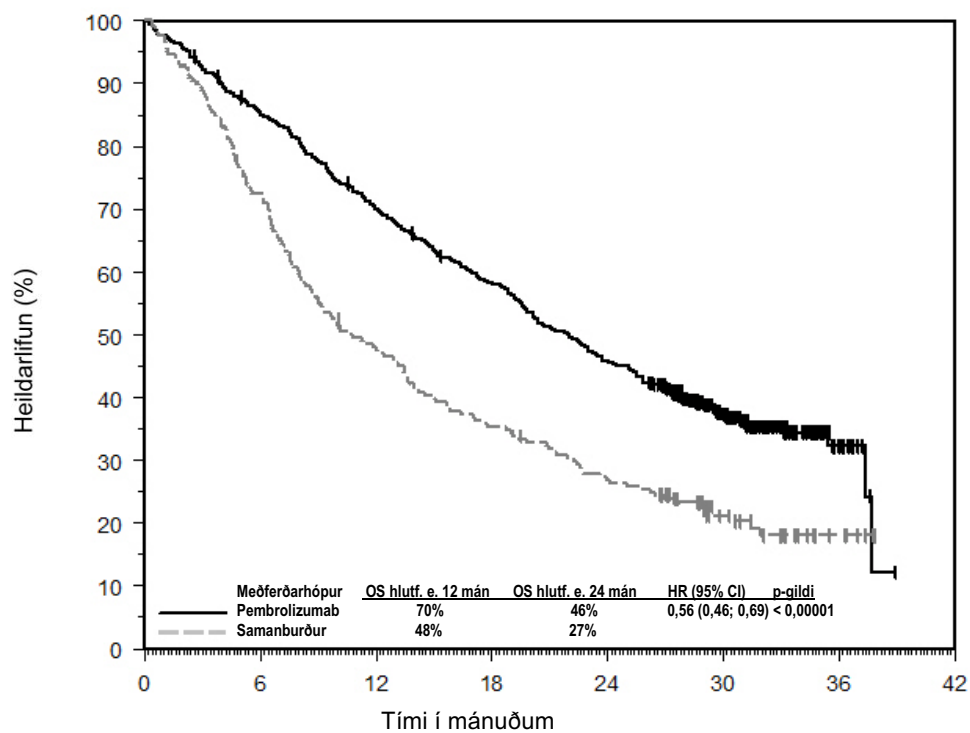
[‡] Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[§] Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen lagskipt eftir PD-L1 stöðu, krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi og reykingastöðu

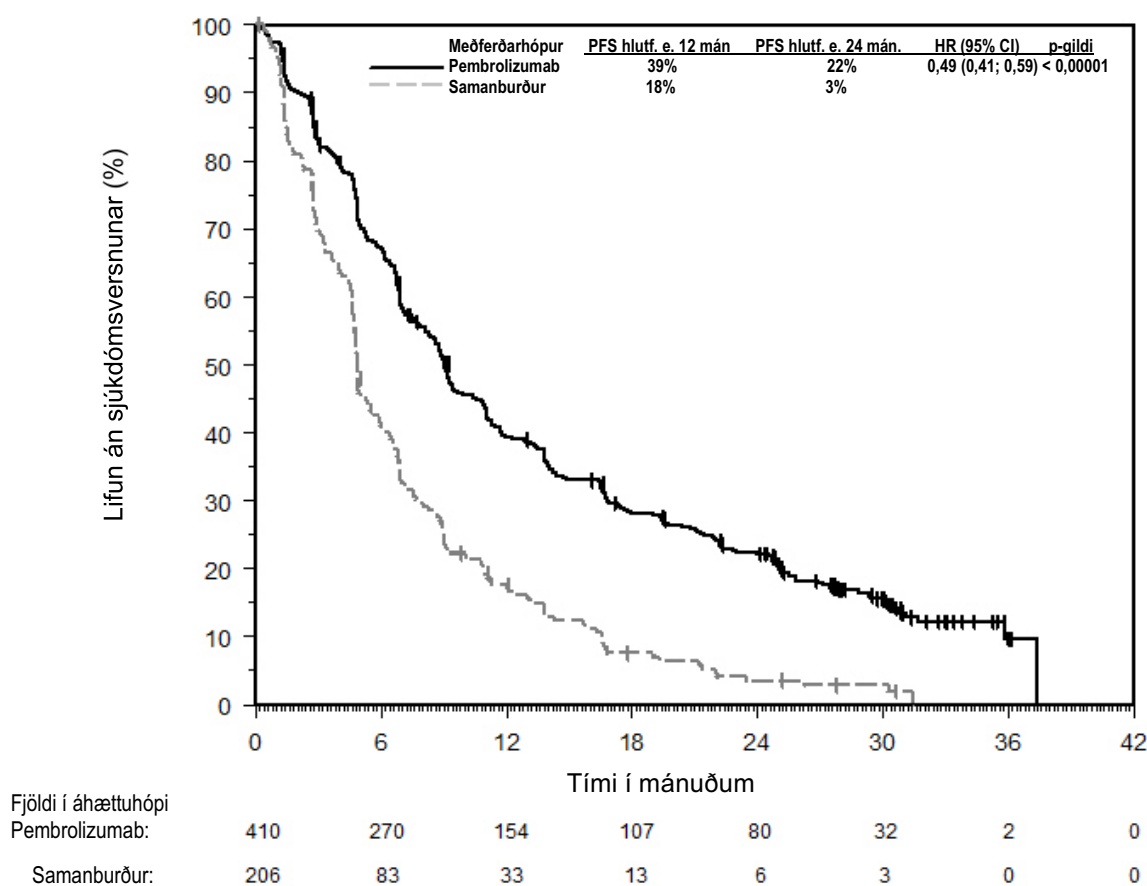
[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 14: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-189 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættuhópi								
Pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
Samanburður:	206	149	98	72	55	25	5	0

Mynd 15: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-189 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Greining var gerð í KEYNOTE-189 hjá sjúklingum sem höfðu PD-L1 TPS <1% [pembrolizumab samsett meðferð: n=127 (31%) samanborið við krabbameinslyfjameðferð: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab samsett meðferð: n=128 (31%) samanborið við krabbameinslyfjameðferð: n=58 (28%)] eða ≥ 50% [pembrolizumab samsett meðferð: n=132 (32%) samanborið við krabbameinslyfjameðferð: n=70 (34%)] (sjá töflu 18).

Tafla 18: Niðurstöður verkunar eftir PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-189*

Endapunktur	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð
	TPS < 1%		TPS 1 til 49%		TPS ≥ 50%	
Heildarlifun Hættuhlutfall† (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall† (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%

*Byggt á endanlegri greiningu

† Hættuhlutfall (pembrolizumab samsett meðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Við endanlega greiningu voru samtals 57 sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, á aldrinum ≥ 75 ára skráðir í rannsókn KEYNOTE-189 (35 sem fengu samsetta meðferð með pembrolizumabi og 22 í samanburðarhópnum). Innan þessa undirhóps í rannsókninni var greint frá hættuhlutfalli=1,54 [95% CI 0,76; 3,14] fyrir heildarlifun og hættuhlutfalli=1,12 [95% CI 0,56; 2,22] fyrir lifun án sjúkdómsversnunar fyrir samsetta meðferð með pembrolizumabi samanborið

við krabbameinslyfjameðferð. Upplýsingar um verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi eru takmarkaðar hjá þessum sjúklingahópi.

KEYNOTE-407: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í lungum sem ekki er af smáfrumugerð sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með carboplatini og paclitaxeli eða nab-paclitaxeli var rannsökuð í KEYNOTE-407, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra, samanburðarrannsókn með lyfleysu. Lykilviðmið fyrir þátttöku í rannsókninni voru flöguþekjukrabbamein í lungum sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum, óháð PD-L1 æxlistjáningu og engin fyrri altæk meðferð við meinvörpum. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem þarfnast altækrar meðferðar innan 2 ára frá meðferð, sjúkdóm sem þarfnast ónæmisbælandi meðferðar, eða sem höfðu fengið brjóstholsgæslun sem nam meira en 30 Gy á undangengnum 26 vikum gátu ekki tekið þátt. Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 æxlistjáningu (TPS < 1% [neikvætt] eða TPS ≥ 1%), vali rannsóknarlæknis á paclitaxeli eða nab-paclitaxeli og landssvæðum (Austur Asía eða önnur landssvæði). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) og fengu aðra eftirfarandi meðferða með innrennsli í bláæð:

- Pembrolizumab 200 mg og carboplatin AUC 6 mg/ml/mín. á degi 1 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum og paclitaxel 200 mg/m² á degi 1 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum eða nab-paclitaxel 100 mg/m² á degi 1, 8 og 15 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum, fylgt eftir með pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti. Pembrolizumab var gefið á undan krabbameinslyfjameðferð á degi 1.
- Lyfleysa og carboplatin AUC 6 mg/ml/mín. á degi 1 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum og paclitaxel 200 mg/m² á degi 1 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum eða nab-paclitaxel 100 mg/m² á degi 1, 8 og 15 í hverri 21 dags lotu af 4 lotum, fylgt eftir með lyfleysu á 3 vikna fresti.

Meðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist metið með BICR (Blinded Independent Central Review) samkvæmt RECIST 1.1, óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða að hámarki í 24 mánuði. Gjöf pembrolizumabs var leyfð fram yfir sjúkdómsversnun samkvæmt RECIST skilgreiningu ef sjúklingur var klínískt stöðugur og klínískum ávinningi var náð að mati rannsóknarlæknis.

Sjúklingum í lyfleysuhópnum var boðið pembrolizumab eitt og sér þegar sjúkdómurinn ágerðist.

Ástand æxlis var metið á 6 vikna fresti í 18 vikur, á 9 vikna fresti í 45 vikur og síðan á 12 vikna fresti.

Alls var 559 sjúklingum slembiraðað. Einkenni þátttakendanna voru: miðgildi aldurs 65 ár (á bilinu: 29 til 88); 55% voru 65 ára eða eldri; 81% karlar; 77% hvítir; ECOG færnis skor 0 (29%) og 1 (71%); og 8% höfðu fengið meðferð við meinvörpum í heila við upphaf. Þrjátíu og fimm prósent voru með PD-L1 æxlistjáningu TPS < 1% [neikvætt]; 19% voru frá Austur Asíu og 60% fengu paclitaxel.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar, metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Í töflu 19 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar og myndir 16 og 17 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar, byggt á endanlegri greiningu þar sem miðgildistími eftirfylgni var 14,3 mánuðir.

Tafla 19: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-407

Endapunktur	Pembrolizumab Carboplatin Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Lyfleysa Carboplatin Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
Heildarlifun*		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	168 (60%)	197 (70%)
Mánuðir (miðgildi) (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-gildi‡	0,0006	
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	217 (78%)	252 (90%)
Mánuðir (miðgildi) (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-gildi‡	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Algjör svörun	2,2%	3,2%
Hlutasvörun	60%	35%
p-gildi§	< 0,0001	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (bil)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir¶	38%	25%

* Samtals 138 sjúklingar (51%) sem hættu á meðferð í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð vixluðu og fengu einlyfjameðferð með pembrolizumabi eða fengu meðferð sem grípur inn í stjórnfæla ónæmiskerfisins (checkpoint inhibitor) í kjölfarið

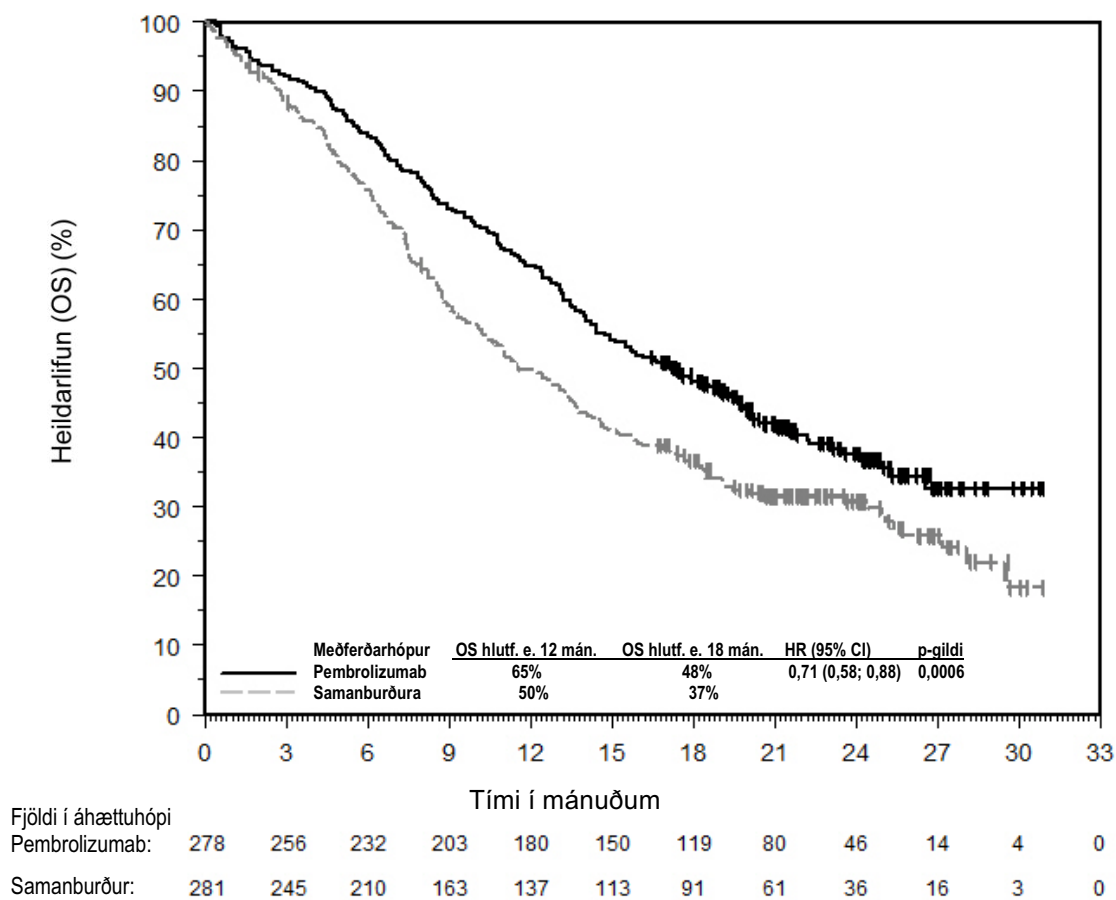
† Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

‡ Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

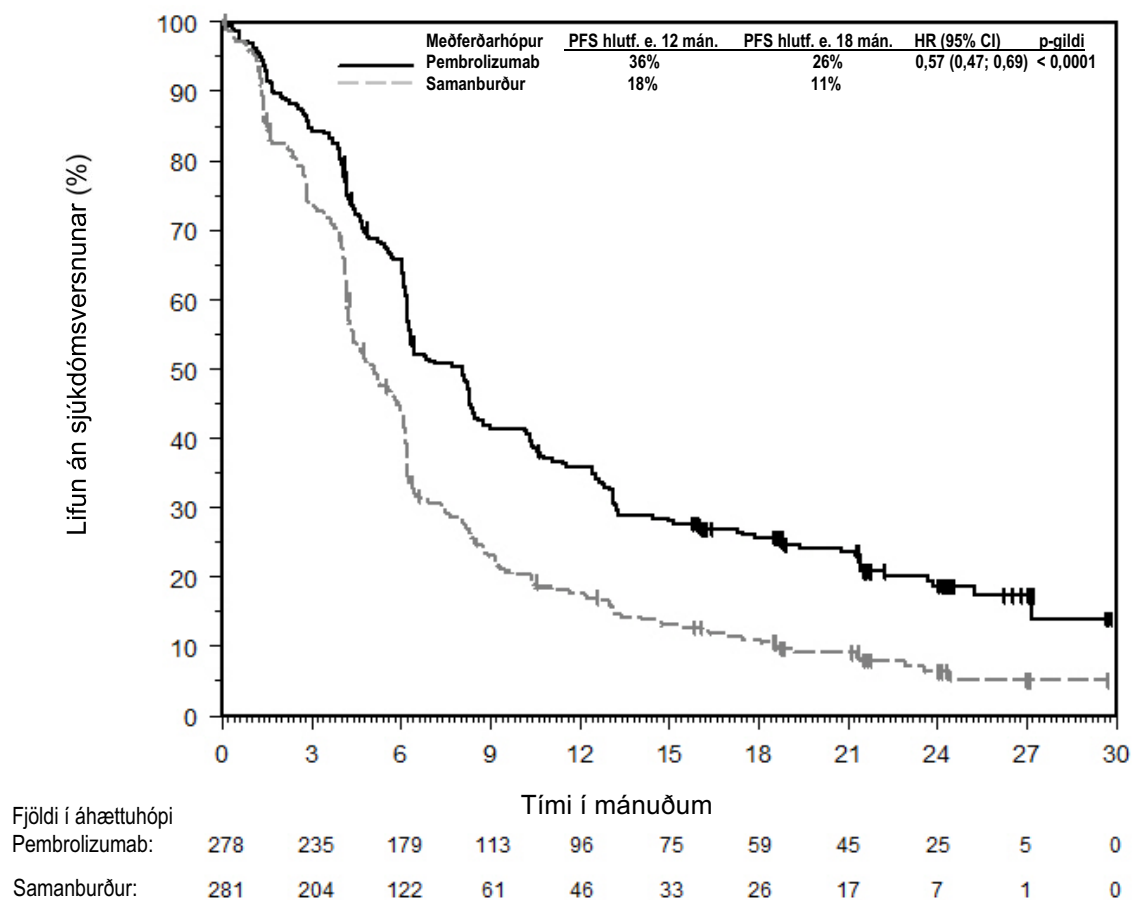
§ Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen

¶ Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 16: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun í KEYNOTE-407



Mynd 17: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar í KEYNOTE-407



Greining var gerð í KEYNOTE-407 hjá sjúklingum með PD-L1 TPS < 1% [hópur sem fékk pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=95 (34%) og hópur sem fékk lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=99 (35%)], TPS 1% til 49% [pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=103 (37%) og lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=104 (37%)] eða TPS ≥ 50% [pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=73 (26%) og lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=73 (26%)] (sjá töflu 20).

Tafla 20: Niðurstöður verkunar eftir PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-407*

Endapunktur	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð	Pembrolizumab samsett meðferð	Krabbameinslyfjameðferð
	TPS < 1%		TPS 1 til 49%		TPS ≥ 50%	
Heildarlifun Hættuhlutfall† (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall† (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%

* Byggt á endanlegri greiningu

† Hættuhlutfall (pembrolizumab samsett meðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Við endanlega greiningu tóku alls 65 sjúklingar ≥ 75 ára með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð þátt í KEYNOTE-407 (34 fengu pembrolizumab samsetta meðferð og 31 fékk viðmiðunarlyf). Hjá þessum undirhópi var greint frá hættuhlutfalli =0,81 [95% CI 0,43; 1,55] fyrir heildarlifun, hættuhlutfalli=0,61 [95% CI 0,34; 1,09] fyrir lifun án sjúkdómsversnunar og ORR 62%

fyrir pembrolizumab samsetta meðferð og 45% fyrir krabbameinslyfjameðferð. Upplýsingar um verkun pembrolizumabs í samsettri krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi eru takmarkaðar hjá þessum sjúklingahópi.

KEYNOTE-010: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með NSCLC sem hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-010 sem er fjölsetra, opin samanburðarrannsókn á langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá sjúklingum sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf. Sjúklingar voru með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$ TPS byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Hjá sjúklingum með EGFR virkjunarstökkbreytingu eða ALK yfirfærslu hafði sjúkdómurinn einnig versnað við meðferð sem var viðurkennd fyrir þessar stökkbreytingar, áður en þeir fengu meðferð með pembrolizumabi. Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) og fengu pembrolizumab 2 (n=344) eða 10 mg/kg líkamsþyngdar (n=346) á 3 vikna fresti eða docetaxel 75 mg/m² á 3 vikna fresti (n=343) þar til sjúkdómurinn tók að versna eða eiturvefkanir voru óásættanlegar. Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir ef þeir voru með sjálfmæmissjúkdóm, sjúkdóm sem krafðist ónæmishælingar eða sem höfðu fengið meira en 30 Gy geislun á brjósthol á seinustu 26 vikum. Æxli var metið á 9 vikna fresti.

Einkenni þátttakenda við upphaf voru m.a.: miðgildisaldur 63 ár (42% voru 65 ára eða eldri), 61% karlar, 72% hvítir, 21% asískir og 34% með ECOG færnis skor 0 og 66% með færnis skor 1. Sjúkdómurinn var af flöguþekjugerð (21%), ekki flöguþekjugerð (70%), stig IIIA (2%), stig IIIB (7%), stig IV (91%), stöðug meinvörp í heila (15%) tíðni EGFR stökkbreytinga (8%) og ALK stökkbreytinga (1%). Fyrri meðferð var tvílyfja sem byggði á platínulyfi (100%); sjúklingar höfðu áður fengið eina (69%) eða tvær eða fleiri (29%) meðferðir.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlífur og lífur án sjúkdómsversnunar byggt á blinduðu óháðu miðlægu mati (BICR) samkvæmt RECIST 1.1. Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar. Í töflu 21 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar fyrir alla þátttakendur (TPS $\geq 1\%$) og sjúklinga með TPS $\geq 50\%$ og mynd 18 sýnir Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífur (TPS $\geq 1\%$), byggt á endanlegri greiningu þar sem miðgildi eftirfylgnitíma var allt að 42,6 mánuðir.

Tafla 21: Svörun við pembrolizumabi 2 eða 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem hafa fengið meðferð áður, í KEYNOTE-010

Endapunktur	Pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti	Docetaxel 75 mg/m ² á 3 vikna fresti
TPS (tumour proportion score) ≥ 1%			
Fjöldi sjúklinga	344	346	343
Heildarlífur			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-gildi [†]	0,00128	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
Lífur án sjúkdómsversnunar[‡]			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-gildi [†]	0,065	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Hlutlæg svörunartíðni[‡]			
ORR % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Algjör svörun	2%	3%	0%
Hlutasvörun	18%	18%	9%
Lengd svörunar^{‡,§}			
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	Ekki náð (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% yfirstandandi [¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Fjöldi sjúklinga	139	151	152
Heildarlífur			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-gildi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
Lífur án sjúkdómsversnunar[‡]			
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-gildi [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Hlutlæg svörunartíðni[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Algjör svörun	4%	4%	0%
Hlutasvörun	27%	28%	9%
Lengd svörunar^{‡,§}			
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	Ekki náð (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% yfirstandandi [¶]	55%	47%	8%

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við docetaxel) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

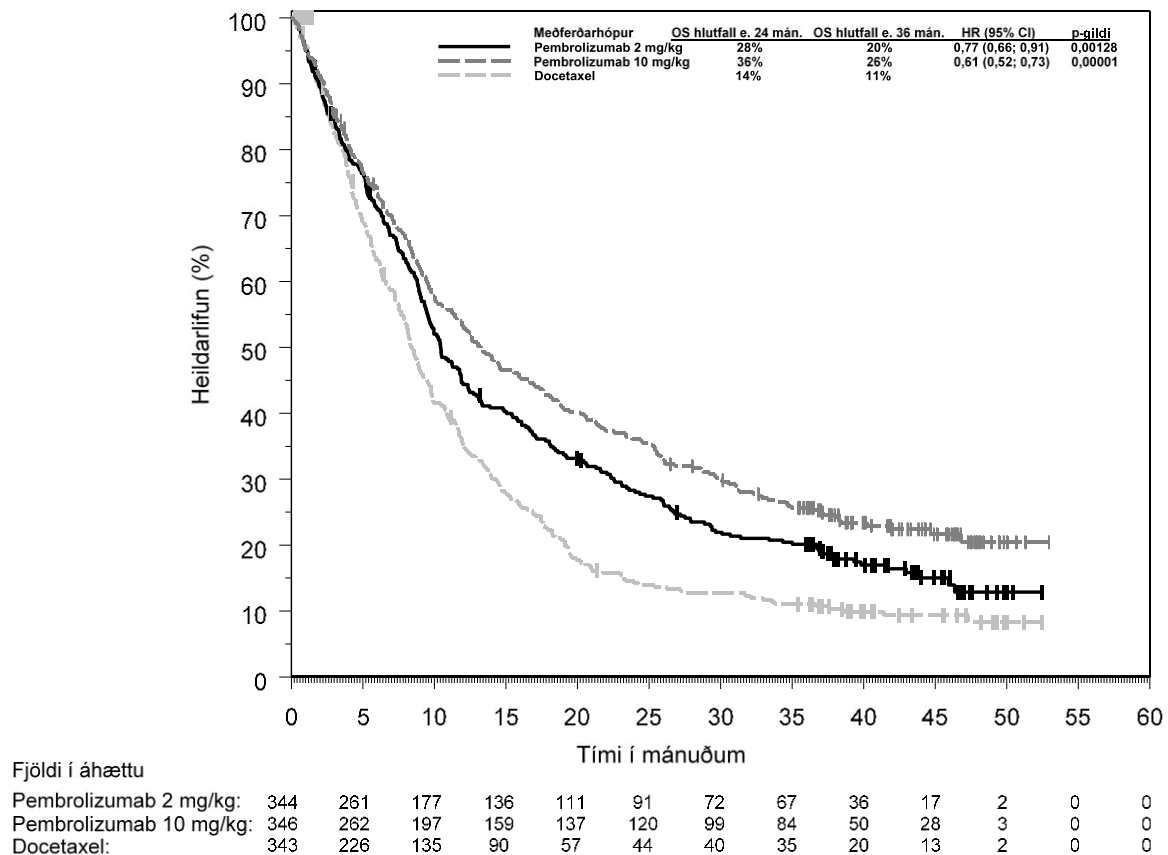
[†] Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[‡] Byggt á blinduðu óháðu miðlægu mati samkvæmt RECIST 1.1

[§] Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Yfirstandandi svörun nær til allra sem svara meðferð og voru lífandi þegar greining var gerð, án sjúkdómsversnunar, hófu ekki nýja meðferð við krabbameini og sem ekki hafði verið ákvarðað að hefðu fallið úr eftirfylgni

Mynd 18: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-010 (sjúklingar með TPS (tumour proportion score) $\geq 1\%$ fyrir PD-L1 tjáningu, þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Verkunarniðurstöður voru svipaðar hjá 2 mg/kg líkamsþyngdar og 10 mg/kg líkamsþyngdar pembrolizumab hópunum. Samræmi var á verkunarniðurstöðum fyrir heildarlífun án tillits til aldurs æxlissýnis (nýtt eða varðveitt) byggt á samanburði á hópum.

Í undirhópagreiningu var minnkaður lífunarávinnungur fyrir pembrolizumab samanborið við docetaxel hjá sjúklingum sem höfðu aldrei reykt og sjúklingum með æxli með EGFR stökkbreytingum, sem höfðu fengið að minnsta kosti krabbameinslyfjameðferð sem byggði á platínulyfi og týrósinkínasahemil. Hinsvegar er ekki hægt að draga neina endanlega ályktun af þessum gögnum vegna þess hversu fáir sjúklingarnir voru.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pembrolizumabs hjá sjúklingum með æxli sem tjá ekki PD-LI.

Illkynja miðþekjuæxli í fleiðru

KEYNOTE-483: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með ómeðhöndlað og óskurðtækt illkynja miðþekjuæxli í fleiðru (MPM) sem er langt gengið eða með meinvörpum

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með pemetrexedi og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi var rannsökuð í KEYNOTE-483 sem var slembuð, fjölsetra og opin rannsókn með virkum samanburði. Lykilviðmiði fyrir þátttöku í rannsókninni voru óskurðtækt miðþekjuæxli í fleiðru sem var langt gengið eða með meinvörpum og engin fyrri altæk meðferð við langt gengnum sjúkdómi/meinvörpum. Sjúklingar voru skráðir í rannsóknina óháð PD-L1 æxlistjáningu. Sjúklingar með sjálfsmæmissjúkdóm sem krafðist altæktrar meðferðar innan 3 ára fyrir meðferð eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar gátu ekki tekið þátt. Slembiröðun var lagskipt eftir vefjafræðilegri undirgerð (þekjulík eða sem ekki er þekjulík). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan af eftirfarandi meðferðarhópum; öll rannsóknalyf voru gefin með innrennsli í bláæð:

- 200 mg af pembrolizumabi ásamt 500 mg/m² af pemetrexedi og 75 mg/m² af cisplatini eða carboplatin sem nemur AUC 5-6 mg/ml/mín. á degi 1 í hverri 21 dags lotu, í allt að 6 lotur, fylgt eftir með 200 mg af pembrolizumabi á 3 vikna fresti (n = 222). Pembrolizumab var gefið á undan krabbameinslyfjameðferð á degi 1.
- 500 mg/m² af pemetrexedi og 75 mg/m² af cisplatini eða carboplatin sem nemur AUC 5-6 mg/ml/mín. á degi 1 í hverri 21 dags lotu, í allt að 6 lotur (n = 218).

Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt mati rannsakanda í samræmi við breytt RECIST 1.1 fyrir miðþekjuæxli (mRECIST), óásættanlegar eitrusverkanir komu fram eða að hámarki í 24 mánuði. Æxli var metið á 6 vikna fresti í 18 vikur og síðan á 12 vikna fresti eftir það.

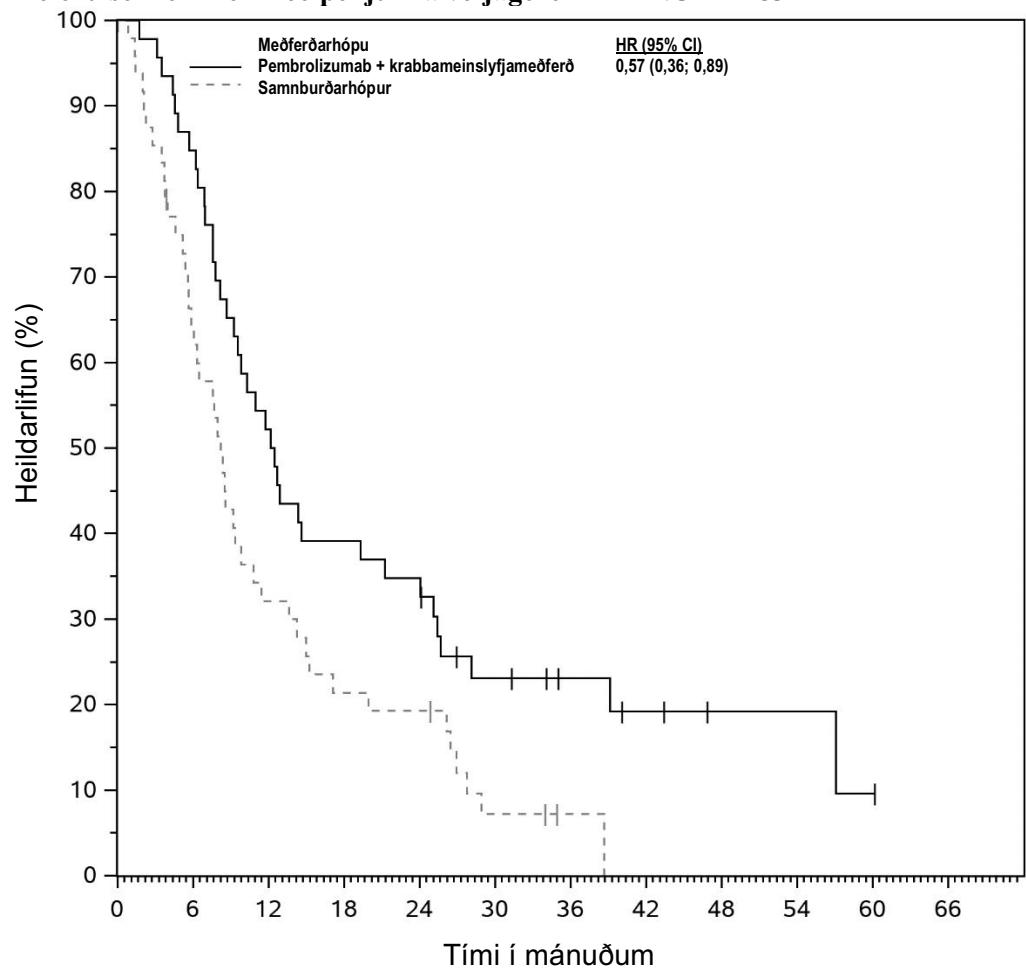
Hjá sjúklingunum 95 sem ekki voru með þekjulíka vefjagerð í KEYNOTE-483 voru upphafseinkenni sem hér segir: Miðgildi aldurs var 71 ár (á bilinu: 48-85 ára) og 76% voru 65 ára eða eldri; 83% voru karlkyns, 85% hvítir, ekki var greint frá eða vitað um 15%, 1% voru af rómönskum uppruna, 44% voru með ECOG-færniskor 0 og 56% með ECOG-færniskor 1.

Aðalútkomumæling verkunar var heildarlifun. Aukalegar útkomumælingar voru lifun án sjúkdómsversnunar, hlutlæg svörunartíðni og lengd svörunar, metin með BICR samkvæmt mRECIST. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktæka framför hjá heildarþýðinu með tilliti til heildarlifunar [HR 0,79; 95% CI 0,64; 0,98; p-gildi 0,0162] og lifunar án sjúkdómsversnunar [HR 0,80; 95% CI 0,65; 0,99; p-gildi 0,0194] við lokagreiningu og hlutlægrar svörunartíðni [52% (95% CI 45; 59) á móti 29% (95% CI 23; 35) p-gildi < 0,00001] í milligreiningunni hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til að fá krabbameinslyfjameðferð eingöngu. Í töflu 22 er yfirlit yfir lykilútkomumælingar og myndir 19 og 20 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar byggt á lokagreiningunni þar sem miðgildi eftirfylgni er 9,8 mánuðir (á bilinu: 0,9 til 60,3 mánuðir) hjá sjúklingunum sem voru með illkynja miðþekjuæxli í fleiðru sem ekki er með þekjulíka vefjagerð.

Tafla 22: Verkunarniðurstöður í KEYNOTE-483 hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í fleiðru sem ekki er með þekjulíka vefjagerð

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti + Pemetrexed + krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi (n = 46)	Pemetrexed + krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi (n = 49)
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	37 (80%)	44 (90%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,57 (0,36; 0,89)	
Mánuðir, miðgildi† (95% CI)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	36 (78%)	38 (78%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,47 (0,29; 0,77)	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR% (95% CI)‡	41% (27; 57)	6% (1; 17)
Lengd svörunar†		
Mánuðir, miðgildi (bil)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
* Byggt á Cox aðhvarfslíkani var Efron-aðferðin notuð við jöfn atvik (tie handling) þar sem meðferð var skýribreyta		
† Samkvæmt matsaðferð (Kaplan-Meier) fyrir aðlöguð gögn (censored data)		
‡ Byggt á nákvæmri aðferð fyrir tvíliða gögn		

Mynd 19: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í fleiðru sem ekki er með þekjulíka vefjagerð í KEYNOTE-483

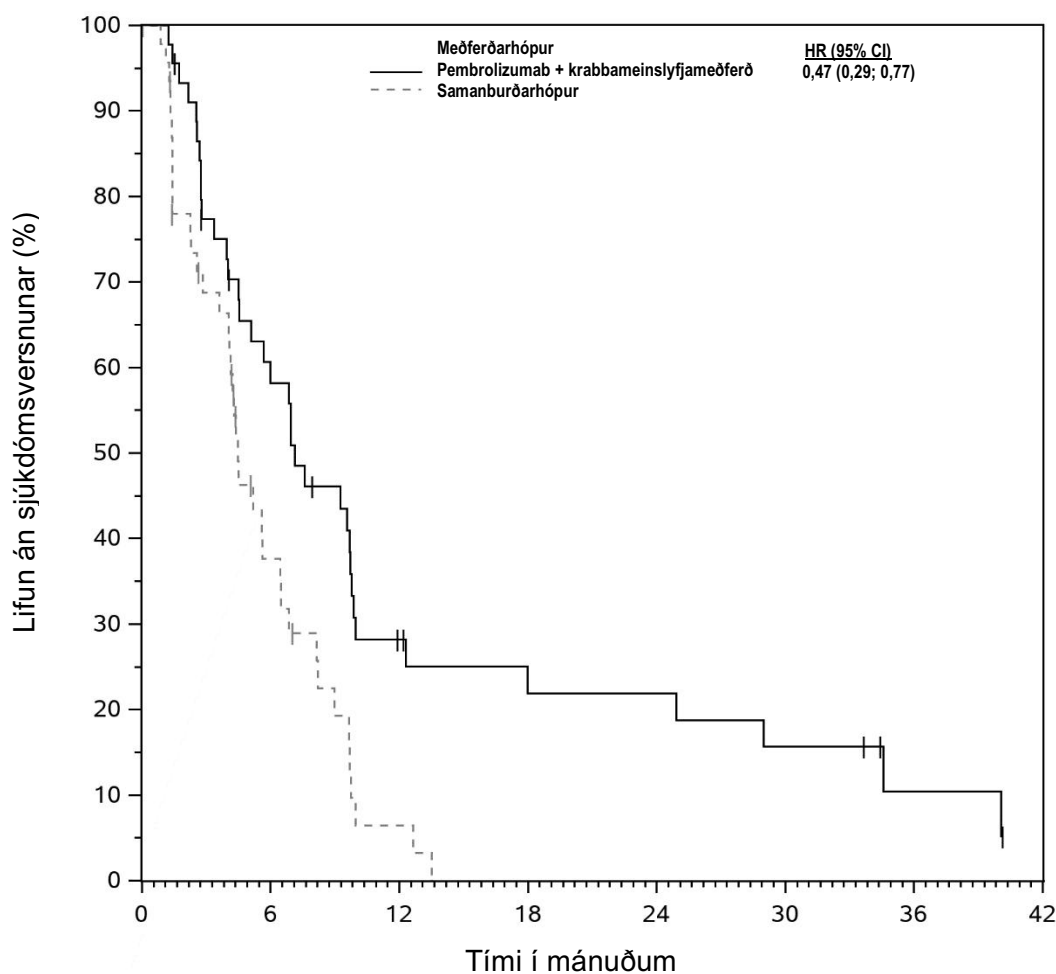


Fjöldi í áhættu

Pembrolizumab +
krabbameinslyfjameðferð
Samanburðarhópur

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

Mynd 20: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum með illkynja miðþekjuæxli í fleiðru sem ekki er með þekjulíka vefjagerð í KEYNOTE-483



Fjöldi í áhættu

Pembrolizumab + krabbameinslyfjameðferð	46	24	10	7	7	5	2	0
Samanburðarhópur	49	13	2	0	0	0	0	0

Hefðbundið Hodgkins eitlaæxli

KEYNOTE-204: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-204 sem er slembuð, opin rannsókn með virkum samanburði hjá 304 sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð. Sjúklingar með virka lungnabólgu án sýkingar, sjúklingar sem höfðu fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu innan síðustu 5 ára (eða > 5 ár en með einkenni hýsilsóttar), sjúklingar með virkan sjálfsmáttarsjúkdóm eða sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar eða virka sýkingu sem krefst altækrar meðferðar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slemiröðunin var lagskipt samkvæmt fyrri samgena stofnfrumuígræðslu (já eða nei) og sjúkdómsstöðu eftir fyrstu meðferð (svarar ekki fyrstu meðferð eða tekur sig upp aftur innan 12 mánaða frá lok meðferðar eða tekur sig upp aftur 12 mánuðum eða meira eftir lok meðferðar). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópin:

- Pembrolizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti
- Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg líkamsþyngdar í bláæð á 3 vikna fresti.

Sjúklingar fengu pembrolizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti þar til óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða staðfest sjúkdómsversnun eða að hámarki 35 lotur. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir sem stendur, um lengd svörunar þegar notkun pembrolizumabs hefur verið hætt í lotu 35. Svörun var metin á 12 vikna fresti þar sem fyrsta áætlaða mat eftir upphafsgildi var í viku 12.

Meðal sjúklinganna 304 í KEYNOTE-204 er undirhópur sem samanstendur af 112 sjúklingum sem ígræðsla hafði brugðist hjá fyrir skráningu í rannsóknina og 137 sjúklingum sem 2 eða fleiri fyrri meðferðir höfðu brugðist hjá og samgena stofnfrumuígræðsla hentaði ekki fyrir á þeim tíma sem skráning fór fram. Einkenni við upphaf hjá þessum 249 sjúklingum voru: miðgildi aldurs 34 ár (11% 65 ára eða eldri); 56% karlar; 80% hvítir og 7% asískir og 58% voru með ECOG færnikor 0 og 41% með færnikor 1. Hjá u.þ.b. 30% brást fyrsta krabbameinslyfjameðferð og ~ 45% höfðu áður fengið samgena stofnfrumuígræðslu. Hnútahersli var algengasta undirvefjagerð hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli (~ 81%) og sjúkdómur með fyrirferð hjá u.þ.b. 21%, B einkenni hjá u.þ.b. 28% og einkenni frá beinmerg hjá u.þ.b. 4%.

Aðalútkomumæling verkunar var lifun án sjúkdómsversnunar og aukaútkomumæling verkunar var ORR, hvort tveggja metið með BICR í samræmi við viðmið IWG (International Working Group) endurskoðað 2007. Viðbótar aðalútkomumæling verkunar, heildarlifun, var ekki metin formlega þegar greiningin var gerð. Hjá þýði samkvæmt meðferðaráætlun var miðgildi eftirfylgni hjá 151 sjúklingi sem fékk meðferð með pembrolizumabi 24,9 mánuðir (á bilinu: 1,8 til 42,0 mánuðir). Samkvæmt niðurstöðum upphafsgreiningarinnar var hættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdómsversnunar 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88) með einhliða p-gildi 0,0027. ORR var 66% fyrir pembrolizumab miðað við 54% fyrir hefðbundna meðferð með p-gildi 0,0225. Í töflu 23 er samantekt á niðurstöðum verkunar hjá undirhópnum. Niðurstöður verkunar hjá þessum undirhóp voru í samræmi við þýði samkvæmt meðferðaráætlun. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá þessum undirhóp er sýnt á mynd 21.

Tafla 23: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli þegar ígræðsla hafði brugðist fyrir skráningu eða 2 eða fleiri fyrri meðferðir höfðu brugðist og samgena stofnfrumuígræðsla hentaði ekki, í KEYNOTE-204

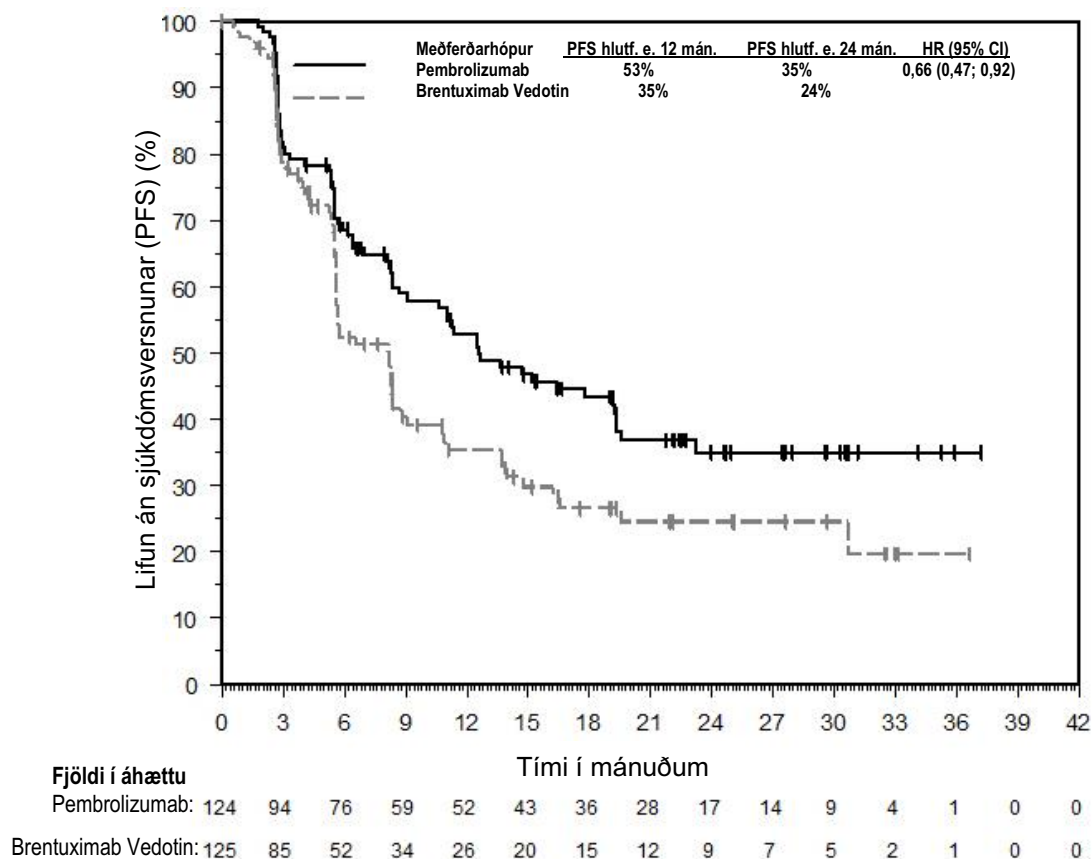
Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti n=125
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	68 (55%)	75 (60%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [‡] % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Algjör svörun	27%	22%
Hlutasvörun	39%	33%
Sjúkdómur stöðugur	12%	23%
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (bil)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Fjöldi (%) sjúklinga með lengd svörunar ≥6 mánuðir	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Fjöldi (%) sjúklinga með lengd svörunar ≥12 mánuðir	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Byggt á sjúklingum með bestu heildarsvörun sem algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 21: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli þar sem ígræðsla hafði brugðist fyrir skráningu og 2 eða fleiri fyrri meðferðir höfðu brugðist og samgena stofnfrumuígræðsla hentaði ekki, í KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013: Opnar rannsóknir hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013, tveimur fjölsetra, opnum rannsóknum á meðferð hjá 241 sjúklingi með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli. Í rannsóknunum voru sjúklingar þar sem samgena stofnfrumuígræðsla og meðferð með brentuximabvedotini brást, sem komu ekki til greina fyrir samgena stofnfrumuígræðslu þar sem algert sjúkdómshlé eða sjúkdómshlé að hluta náðist ekki fyrir björgunarmedferð með krabbameinslyfjum og meðferð með brentuximabvedotini brást, eða samgena stofnfrumuígræðsla brást og fengu ekki brentuximabvedotin. Hjá fimm einstaklingum í rannsókninni kom samgena stofnfrumuígræðsla ekki til greina af öðrum ástæðum en að björgunarmedferð með krabbameinslyfjum hafi brugðist. Báðar rannsóknirnar náðu til sjúklinga án tillits til PD-L1 tjáningar. Sjúklingar með virka lungnabólgu án sýkingar, ósamgena ígræðslu innan síðustu 5 ára (eða > 5 ár en með hýsilsótt), virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar voru ekki gjaldgengir í rannsóknið. Sjúklingar fengu pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti (n=210; KEYNOTE-087) eða 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti (n=31; KEYNOTE-013) þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða staðfest sjúkdómsversnun.

Hjá sjúklingum í KEYNOTE-087 voru einkenni við upphaf, miðgildi aldurs 35 ár (9% 65 ára eða eldri); 54% karlar; 88% hvítir og 49% voru með ECOG færnis skor 0 og 51% með færnis skor 1. Miðgildi fjölda fyrri meðferða við hefðbundnu Hodgkins eitlaæxli var 4 (á bilinu 1 til 12). Hjá áttatíu og einu prósentu hafði a.m.k. ein fyrri meðferð brugðist, þ. á m. hafði fyrsti valkostur brugðist hjá 34%. Sextíu og eitt prósent sjúklinga hafði fengið samgena stofnfrumuígræðslu, 38% komu ekki til greina fyrir ígræðslu; 17% höfðu ekki fengið brentuximabvedotin áður og 37% sjúklinga hafði áður fengið geislamedferð. Undirflokkar sjúkdóma voru 81% hnútahersli, 11% blönduð frumugerð, 4% eítílfrumuríki og 2% eítílfrumufæð.

Hjá sjúklingum í KEYNOTE-013 voru einkenni við upphaf, miðgildi aldurs 32 ár (7% 65 ára eða eldri), 58% karlar, 94% hvítir og 45% voru með ECOG færnis skor 0 og 55% með færnis skor 1. Miðgildi fjölda fyrri meðferða við hefðbundnu Hodgkins eitlaæxli var 5 (á bilinu 2 til 15). Hjá áttatíu og fjögur prósent hafði a.m.k. ein fyrri meðferð brugðist, þ.á m. hafði fyrsti valkostur brugðist hjá 35%. Sjötíu og fjögur prósent sjúklinga hafði fengið samgena stofnfrumuígræðslu, 26% komu ekki til greina fyrir ígræðslu og 45% sjúklinga hafði áður fengið geislameðferð. Undirflokkar sjúkdóma voru 97% hnútahersli og 3% blönduð frumugerð.

Aðalútkomumælingar verkunar (ORR og klínísk svörunartíðni (CRR)) voru byggðar á BICR samkvæmt viðmiðum IWG 2007. Aukaútkomumælingar verkunar voru lengd svörunar, lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun. Svörun var metin í KEYNOTE-087 á 12 vikna fresti og KEYNOTE-013 á 8 vikna fresti, þar sem fyrsta áætlaða mat eftir upphafsgildi var í viku 12. Helstu verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 24.

Tafla 24: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-087 og KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti n=31
Hlutlæg svörunartíðni‡		
ORR % (95% CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Algert sjúkdómshlé	28%	19%
Sjúkdómshlé að hluta	44%	39%
Lengd svörunar‡		
Miðgildi í mánuðum (á bilinu)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Ekki náð (0,0+; 45,6+)¶
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir	59%#	70% ^b
% með lengd svörunar ≥ 24 mánuðir	45% ^β	---
% með lengd svörunar ≥ 60 mánuðir	25% ^à	---
Tími fram að svörun		
Miðgildi í mánuðum (á bilinu)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	59 (28%)	6 (19%)
12-mánaða hlutfall heildarlifunar	96%	87%
24-mánaða hlutfall heildarlifunar	91%	87%
60-mánaða hlutfall heildarlifunar	71%	---

* Miðgildi eftirfylgni 62,9 mánuðir

† Miðgildi eftirfylgni 52,8 mánuðir

‡ Byggt á BICR samkvæmt viðmiðum IWG-2007) samkvæmt PET tölvusneiðmynd

§ Byggt á sjúklingum (n=150) með svörun samkvæmt óháðri skoðun

¶ Byggt á sjúklingum (n=18) með svörun samkvæmt óháðri skoðun

Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 62 sjúklingar með svörun í 12 mánuði eða lengur

^b Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 7 sjúklingar með svörun í 12 mánuði eða lengur

^β Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 37 sjúklingar með svörun í 24 mánuði eða lengur

^à Byggt á Kaplan-Meier mati; meðtaldir 4 sjúklingar með svörun í 60 mánuði eða lengur

Verkun hjá öldruðum sjúklingum

Alls fengu 46 sjúklingar ≥ 65 ára með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli meðferð með pembrolizumabi í rannsóknunum KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 og KEYNOTE-204. Niðurstöður hjá þessum sjúklingum eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga ályktun um verkun hjá þessum hóp.

Þvagfæraþekjukrabbamein

KEYNOTE-A39: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð með enfortumab vedotini sem fyrstaval meðferð við þvagfæraþekjukrabbameini sem er óskurðtækt eða með meinvörpum

Verkun pembrolizumabs ásamt enfortumab vedotini var metin í KEYNOTE-A39 sem er opin, fjölsetra, slembiröðuð rannsókn með virkum samanburði sem tók til 886 sjúklinga með

þvagfæraþekjukrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum. Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir ef þeir voru með sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar, virk meinvörp í miðtaugakerfi, yfirstandandi ≥ 2 . Stigs skyn- eða hreyfitaugakvilla, eða sykursýki sem ekki hefur náðst stjórn á skilgreind sem hemoglóbín A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ eða HbA1c $\geq 7\%$ ásamt tengdum sykursýkieinkennum, lungnabólgu eða aðrar gerðir millivefslungnasjúkdóms. Sjúklingar sem fengu formeðferð með krabbameinslyfjum eða sjúklingar sem fengu viðbótarkrabbameinslyfjameðferð eftir blöðrunám tóku þátt í rannsókninni ef endurkoma sjúkdóms var > 12 mánuðum eftir lok meðferðar. Meðferð með cisplatíni var ekki talin henta sjúklingum sem voru með a.m.k. eitt af eftirfarandi viðmiðum: gauksúunarhraði 30-59 ml/mín., ECOG færnis skor ≥ 2 , heyrnartap ≥ 2 . Stigs eða hjartabilun í flokki III samkvæmt NYHA. Sjúklingum í hópnum sem fékk gemcitabín og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi samkvæmt slembivali var leyft að fá viðhaldsónæmis meðferð. Slembiröðun var lagskipt eftir cisplatín hæfi (hentar eða hentar ekki), PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10 eða CPS < 10 samkvæmt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi), og meinvörpum í lifur (til staðar eða ekki). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópin; rannsóknarlyfin voru öll gefin með innrennsli í bláæð;

- Pembrolizumab 200 mg á 30 mínútum á degi 1 og enfortumab vedotin 1,25 mg/kg á degi 1 og 8 í hverri 21 dags lotu.
- Gemcitabín 1.000 mg/m² á degi 1 og 8 og samkvæmt vali rannsákanda cisplatín 70 mg/m² eða carboplatín (AUC 4,5 eða 5 mg/ml/mín. í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar) á degi 1 í hverri 21 dags lotu.

Meðferð með pembrolizumabi og enfortumab vedotini var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt skilgreiningu RECIST v1.1, óásættanlegar eiturveirkanir komu fram eða með pembrolizumabi að hámarki 35 lotur (allt að u.þ.b. 2 ár). Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti í 18 mánuði og eftir það á 12 vikna fresti.

Einkenni 886 sjúklinga með þvagfæraþekjukrabbamein við upphaf rannsóknar voru: miðgildi aldurs 69 ár; 77% karlar og 67% hvítir. Níutíu og fimm prósent voru með M1 sjúkdóm og 5% með M0 sjúkdóm. Sjötíu og þrjú prósent voru með frumkomið æxli í neðri þvagfærum og 27% í efri þvagfærum. Fimmtíu og fjögur prósent voru hæfir fyrir cisplatín, 58% voru með PD-L1 CPS ≥ 10 og 72% voru með meinvörp í innnyflum þ. á m. 22% með meinvörp í lifur. Hjá 20% var nýrnastarfsemi eðlileg og 37% voru með vægt skerta nýrnastarfsemi, 41% með meðalskerta nýrnastarfsemi og 2% með verulega skerta nýrnastarfsemi. Níutíu og sjö prósent voru með ECOG færnis skor 0-1 og 3% með ECOG færnis skor 2. Áttatíu og fimm prósent voru með vefjagerð þvagfæraþekjukrabbameins (TCC), 2% voru með TCC með aðra vefjagerð og 6% voru með TCC af flöguþekjugerð. Þrjátíu og tvö prósent sjúklinga í hópnum sem fékk gemcitabín og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi fengu viðhaldsónæmis meðferð.

Aðalniðurstöður verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar, metið með BICR samkvæmt RECIST v1.1 og heildarlifun. Aukaniðurstöður verkunar voru hlutlæg svörunartíðni og lengd svörunar metið með BICR samkvæmt RECIST v1.1 og tími þar til verkir ágerðust.

Með rannsókninni var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar, lifunar án sjúkdómsversnunar og hlutlægrar svörunartíðni hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab ásamt enfortumab vedotini samkvæmt slembivali samanborið við sjúklinga sem fengu gemcitabín og krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi samkvæmt slembivali.

Miðgildi eftirfylgni hjá 442 sjúklingum sem fengu pembrolizumab og enfortumab vedotin var 17,3 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 37,2 mánuðir). Lykilniðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 25 og myndum 22 og 23.

Tafla 25: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-A39

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti ásamt enfortumab vedotini n=442	Gemcitabin + krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi með eða án viðhaldsónæmismeðferðar n=444
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	133 (30%)	226 (51%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	31,5 (25,4; ekki náð)	16,1 (13,9; 18,3)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-gildi†	< 0,00001	
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	223 (50%)	307 (69%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-gildi†	< 0,00001	
Hlutlæg svörunartíðni‡		
ORR§ % (95% CI)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
p-gildi¶	< 0,00001	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	Ekki náð (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* Byggt á lagskiptu Cox hlutfallslegu áhættuaðhvarfslíkani

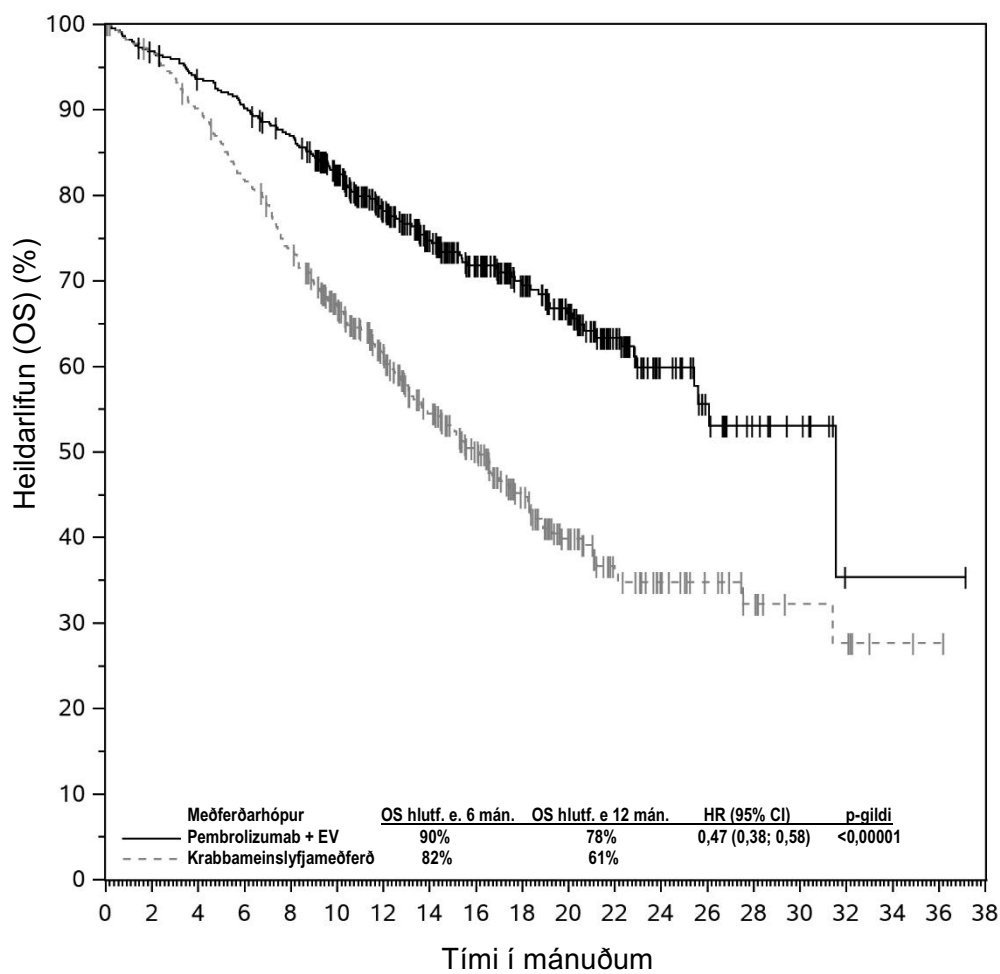
† Tvíhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

‡ Aðeins sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm við upphaf meðferðar eru taldir með

§ Byggt á sjúklingum með bestu heildarsvörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

¶ Tvíhliða p-gildi byggt á Cochran-Mantel-Haenszel prófi lagskipt eftir PD-L1 tjáningu, cisplatin hæfi og meinvörpum í lifur

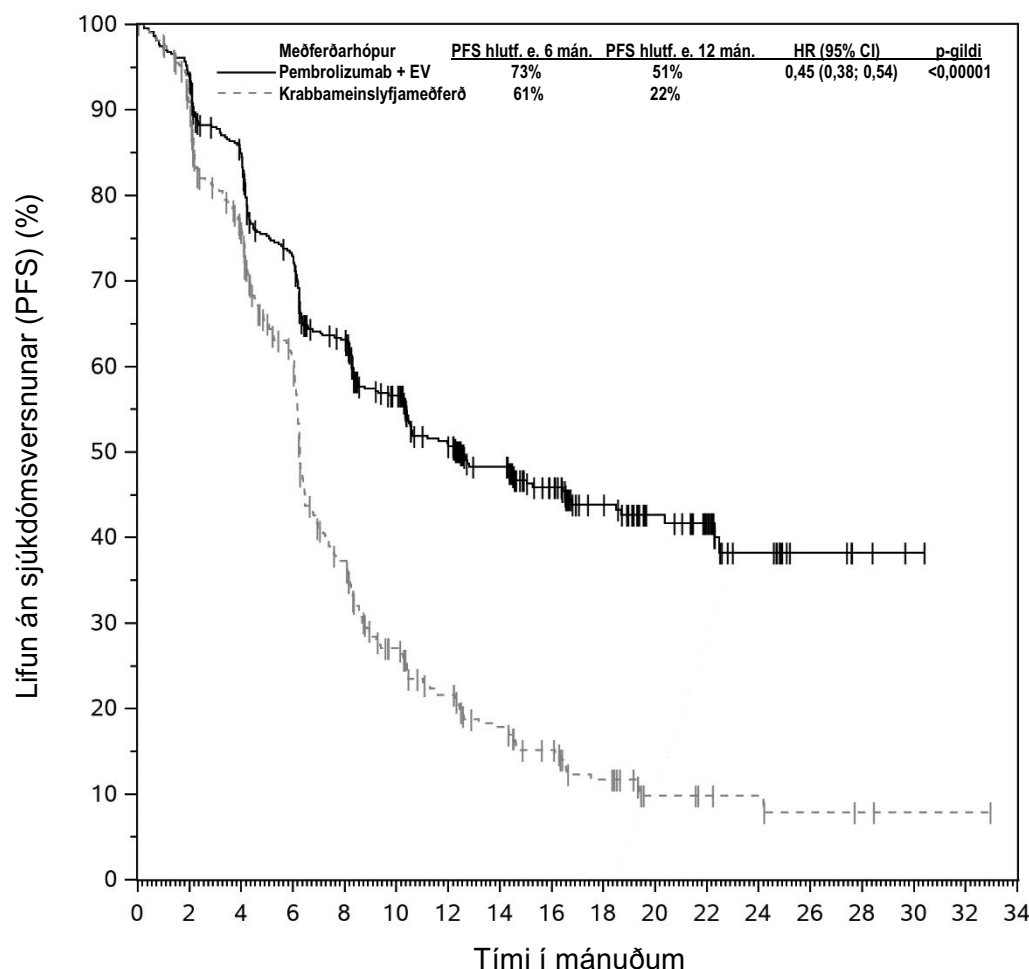
Mynd 22: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun í KEYNOTE-A39



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 23: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar í KEYNOTE-A39



Fjöldi í áhættu

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

KEYNOTE-045: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein, sem hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf

Öryggi og verkun pembrolizumabs var metið í KEYNOTE-045 sem er fjölsetra, opin, slembiröðuð (1:1) samanburðarrannsókn á meðferð við þvagfæraþekjukrabbameini staðbundnu, langt gengnu eða með meinvörpum hjá sjúklingum þar sem sjúkdómur ágerist meðan á krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínulyf stendur eða eftir að henni lýkur. Sjúklingar þurfa að hafa fengið meðferð sem inniheldur platínulyf, sem fyrsta valkost við staðbundnum langt gengnum sjúkdómi/sjúkdómi með meinvörpum eða sem formeðferð/viðbótarmeðferð, með sjúkdóm sem hefur tekið sig upp aftur/ágerst ≤ 12 mánuðum eftir lok meðferðar. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) og fengu pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti (n=270) eða einhverja eftirfarandi krabbameinslyfjameðferð samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis, með gjöf í bláæð á 3 vikna fresti (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84) eða vinflunin 320 mg/m² (n=87). Sjúklingar fengu meðferð með pembrolizumabi þar til óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða sjúkdómurinn ágerðist. Meðferð gat haldið áfram þó sjúkdómurinn ágerðist ef ástand sjúklings var stöðugt og rannsóknarlæknir taldi að um klínískan ávinning væri að ræða. Þegar sjúkdómur ágerðist ekki gat meðferð varað í allt að 24 mánuði. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sjálfsnæmissjúkdóm, sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar og sjúklinga með fleiri en 2 fyrri altækar krabbameinslyfjameðferðir vegna þvagfæraþekjukrabbameins með meinvörpum. Sjúklingar með ECOG færnis skor 2 urðu að vera með hemóglóbín ≥ 10 g/dl, máttu ekki vera með meinvörp í lifur og urðu að hafa fengið síðasta skammt síðustu krabbameinslyfjameðferðar ≥ 3 mánuðum fyrir skráningu í rannsóknina. Ástand æxlis var metið 9 vikum eftir fyrsta skammtinn, síðan á 6 vikna fresti út fyrsta árið og eftir það á 12 vikna fresti.

Einkenni 542 slembiraðaðra sjúklinga í KEYNOTE-045 við upphaf rannsóknar voru: miðgildi aldurs 66 ár (á bilinu: 26 til 88), 58% 65 ára eða eldri; 74% karlar; 72% hvítir og 23% asískir; 56% með ECOG færnissskor 1 og 1% ECOG færnissskor 2 og 96% með M1 sjúkdóm og 4% með M0 sjúkdóm. Áttatíu og sjö prósent sjúklinganna voru með meinvörp í innnyflum þar af voru 34% með meinvörp í lifur. Áttatíu og sex prósent voru með frumkomið æxli í neðri þvagfærum og 14% voru með frumkomið æxli í efri þvagfærum. Hjá 15 prósent sjúklinga ágerðist sjúkdómurinn í kjölfar fyrri formeðferðar/viðbótarmeðferðar sem innihélt platínulyf. Tuttugu og eitt prósent hafði áður fengið 2 altækar krabbameinslyfjameðferðir vegna meinvarpa. Sjötíu og sex prósent sjúklinganna hafði áður fengið cisplatin, 23% carboplatin og 1% hafði fengið aðra meðferð sem innihélt platínulyf.

Aðalniðurstöður verkunar voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar, metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Aukaniðurstöður verkunar voru ORR (metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1) og lengd svörunar. Í töflu 26 eru teknar saman lykilniðurstöður verkunar fyrir þýði samkvæmt meðferðaráætlun í endanlegu greiningunni. Kaplan-Meier graf sem byggist á endanlegu greiningunni fyrir heildarlifun er sýnt á mynd 24. Rannsóknin sýnir tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar fyrir heildarlifun og ORR hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab samkvæmt slembiröðun miðað við krabbameinslyfjameðferð. Enginn tölfræðilega marktækur munur var á pembrolizumabi og krabbameinslyfjameðferð með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar.

Tafla 26: Svörun við pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð í KEYNOTE-045

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=270	Krabbameinslyfjameðferð n=272
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	200 (74%)	219 (81%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-gildi†	<0,001	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
Lifun án sjúkdómsversnunar‡		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	233 (86%)	237 (87%)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-gildi†	0,313	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Hlutlæg svörunartíðni‡		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-gildi§	<0,001	
Algjör svörun	9%	3%
Hlutasvörun	12%	8%
Sjúkdómur stöðugur	17%	34%
Lengd svörunar‡,¶		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	Ekki náð (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Fjöldi (%) sjúklinga með lengd svörunar ≥6 mánuðir	46 (84%)	8 (47%)
Fjöldi (%) sjúklinga með lengd svörunar ≥12 mánuðir	35 (68%)	5 (35%)

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

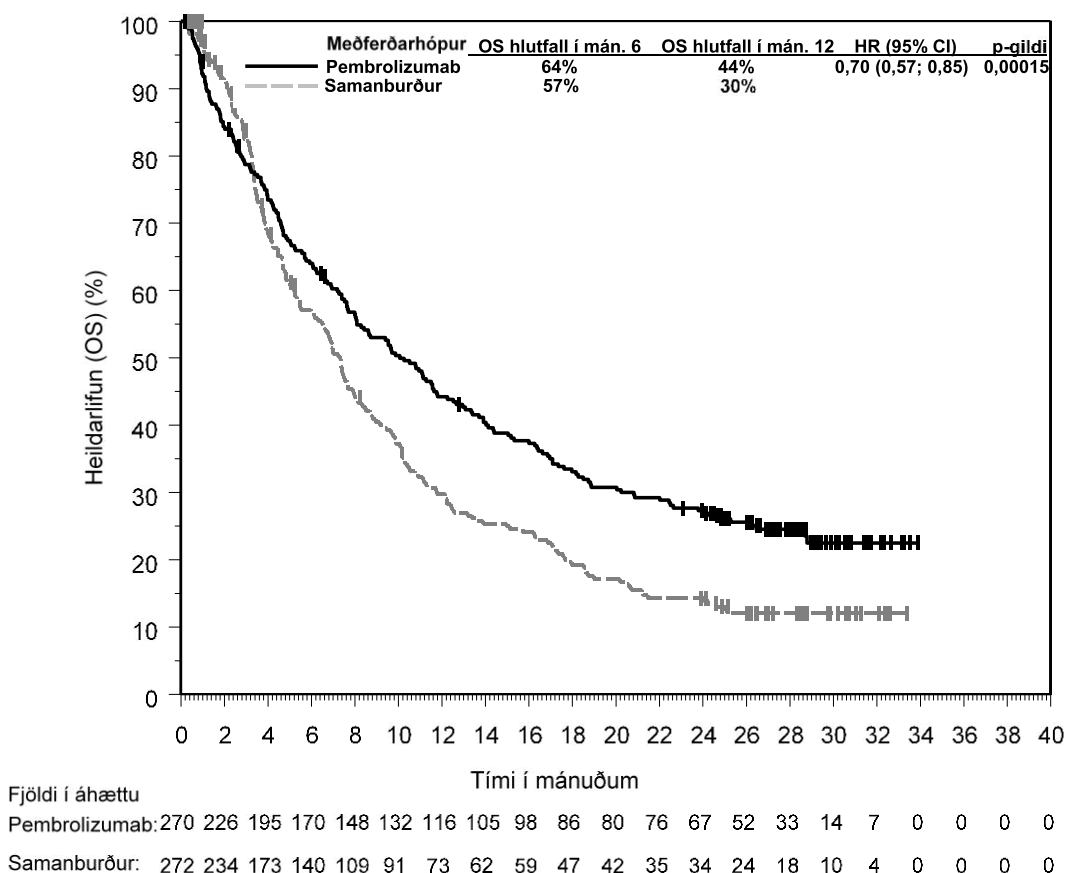
‡ Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

§ Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen

¶ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 24: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-045 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Greining var gerð í KEYNOTE-045 hjá sjúklingum með PD-L1 CPS <10 [pembrolizumab: n=186 (69%) samanborið við krabbameinslyfjameðferð: n=176 (65%)] eða ≥10 [pembrolizumab: n=74 (27%) samanborið við krabbameinslyfjameðferð: n=90 (33%)] bæði hjá hópnum sem fékk pembrolizumab og hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð (sjá töflu 27).

Tafla 27: Heildarlifun eftir PD-L1 tjáningu

PD-L1 tjáning	Pembrolizumab	Krabbameins-lyfjameðferð	
	Heildarlifun miðað við PD-L1 tjáningu		Hættuhlutfall [†]
	Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik*		(95% CI)
CPS <10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

* Byggt á endanlegri greiningu

† Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

Niðurstöður skráðar af sjúklingum (patient-reported outcomes, PROs) voru metnar með því að nota EORTC QLQ-C30. Lengdur tími fram að versnun í EORTC QLQ-C30 fyrir global health status/QoL þ.e. almennt heilsufar/heilsutengd lífsgæði kom fram hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab samanborið við krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis (hættuhlutfall 0,70; 95% CI 0,55-0,90). Við meira en 15 vikna eftirfylgni hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab var almennt heilsufar/heilsutengd lífsgæði stöðugt en hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis versnaði almennt heilsufar/heilsutengd lífsgæði. Niðurstöðurnar skal túlka með það í huga að um er að ræða opna rannsókn og því ber að taka þeim með fyrirvara.

KEYNOTE-052: Opin rannsókn hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein þegar krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin hentar ekki

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-052, fjölsetra, opinni rannsókn á meðferð við þvagfæraþekjukrabbameini sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum hjá sjúklingum þar sem krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin hentar ekki. Sjúklingarnir fengu pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómurinn ágerðist. Meðferð gat haldið áfram þó sjúkdómurinn ágerðist ef ástand sjúklings var stöðugt og rannsóknarlæknir taldi að um klínískan ávinning væri að ræða. Þegar sjúkdómur ágerðist ekki gat meðferð varað í allt að 24 mánuði. Í rannsókninni voru sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar útilokaðir. Ástand æxlis var metið 9 vikum eftir fyrsta skammtinn, síðan á 6 vikna fresti út fyrsta árið og eftir það á 12 vikna fresti.

Einkenni 370 sjúklinga með þvagfæraþekjukrabbamein þar sem krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin hentar ekki voru við upphaf rannsóknar: miðgildi aldurs 74 ár (82% 65 ára eða eldri); 77% karlar; 89% hvítir og 7% asískir. Áttatíu og átta prósent voru með M1 sjúkdóm og 12% með M0 sjúkdóm. Áttatíu og fimm prósent sjúklinga voru með meinvörp í innnyflum, þar af voru 21% með meinvörp í lifur. Ástæður þess að cisplatin hentaði ekki voru m.a.: upphafsgildi kreatínínúthreinsunar <60 ml/mín. (50%), ECOG færnickor 2 (32%), ECOG færnickor 2 og upphafsgildi kreatínínúthreinsunar <60 ml/mín. (9%) og annað (hjartabilun flokkur III, útlægur taugakvilli 2. stigs eða meira og heyrnartap 2. stigs eða meira; 9%). Níutíu prósent sjúklinga hafði ekki fengið meðferð áður og 10% hafði fengið viðbótar- eða formedferð með krabbameinslyfjum, sem byggði á platínulyfi. Áttatíu og eitt prósent var með frumkomið æxli í neðri þvagfærum og 19% sjúklinganna var með frumkomið æxli í efri þvagfærum.

Aðalútkomumæling verkunar var ORR metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1.

Aukaniðurstöður verkunar voru lengd svörunar, lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun. Í töflu 28 eru lykilniðurstöður verkunar fyrir þýði samkvæmt meðferðaráætlun í endanlegu greiningunni teknar saman byggt á miðgildi eftirfylgni sem er 11,4 mánuðir (bil; 0,1; 41,2 mánuðir) hjá öllum sjúklingum.

Tafla 28: Svörun við pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein þegar krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatin hentar ekki í KEYNOTE-052

Endapunktur	n=370
Hlutlæg svörunartíðni*	
ORR % (95% CI)	29% (24; 34)
Tíðni sjúkdómsstjórnunar†	47%
Algjör svörun	9%
Hlutasvörun	20%
Sjúkdómur stöðugur	18%
Lengd svörunar	
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	81%‡
Tími fram að svörun	
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	2,1 (1,3; 9,0)
Lifun án sjúkdómsversnunar*	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
Hlutfall lifunar án sjúkdómsversnunar eftir 6 mánuði	33%
Hlutfall lifunar án sjúkdómsversnunar eftir 12 mánuði	22%
Heildarlifun	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
Hlutfall heildarlifunar eftir 6 mánuði	67%
Hlutfall heildarlifunar eftir 12 mánuði	47%

* Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

† Byggt á bestu svörun sem var stöðugur sjúkdómur eða betra

‡ Byggt á Kaplan-Meier mati; felur í sér 85 sjúklinga með svörun í 6 mánuði eða lengur

Greining var gerð í KEYNOTE-052 hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS < 10 (n=251; 68%) eða ≥ 10 (n=110; 30%) byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi (sjá töflu 29).

Tafla 29: ORR og heildarlifun eftir PD-L1 tjáningu

Endapunktur	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Hlutlæg svörunartíðni*		
ORR % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
Heildarlifun		
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
Hlutfall heildarlifunar eftir 12 mánuði	41%	61%

* BICR með RECIST 1.1

KEYNOTE-361 er opin, slembuð klínísk 3. stigs samanburðarrannsókn á pembrolizumabi með eða án samsettrar krabbameinslyfjameðferðar sem byggir á platínulyfi (þ.e. annaðhvort cisplatin eða carboplatin ásamt gemcitabini) borið saman við krabbameinslyfjameðferð sem fyrstavalsmeðferð hjá einstaklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem er langt gengið eða með meinvörpum. Niðurstöður í KEYNOTE-361 fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð sýndu ekki fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1 (HR 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p=0,0033) og heildarlifun (HR 0,86; 95% CI: 0,72, 1,02; p=0,0407) samanborið við krabbameinslyfjameðferð eingöngu. Í fyrirframskilgreindu

stigskiptu prófunarröðinni var ekki hægt að gera formleg próf fyrir tölfraðilega marktækni á pembrolizumab miðað við krabbameinslyfjameðferð. Lykilniðurstöður verkunar pembrolizumabs einlyfjameðferðar hjá sjúklingum þar sem carboplatin var valið af rannsóknalækni fram yfir cisplatin sem betra val krabbameinslyfjameðferðar voru í samræmi við niðurstöður í KEYNOTE-052. Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 10 voru svipaðar og hjá heildarþýði þar sem carboplatin var valið fyrir krabbameinslyfjameðferð. Sjá töflu 30 og myndir 25 og 26.

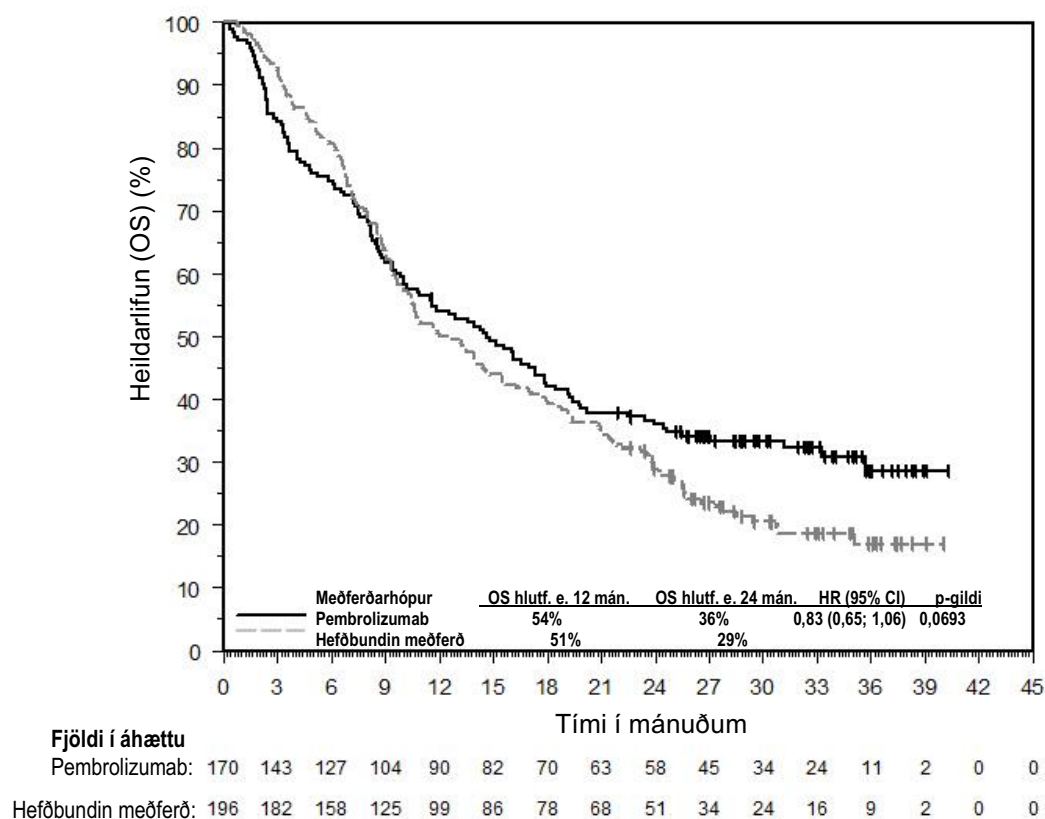
Tafla 30: Svörun við pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti eða krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað þvagfæraþekjukrabbamein þegar carboplatin var valið af rannsóknalækni fram yfir cisplatin sem betra val krabbameinslyfjameðferðar í KEYNOTE-361

Endapunktur	Pembrolizumab n=170	Krabbameinslyfja- meðferð n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Krabbameinslyfja- meðferð CPS ≥ 10 n=89
Hlutlæg svörunartíðni*				
ORR % (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Algjör svörun	10%	11%	12%	18%
Hlutasvörun	18%	31%	18%	28%
Lengd svörunar*				
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir [†]	57%	30%	63%	38%
Lifun án sjúkdómsversnunar*				
Mánuðir, miðgildi (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)
Hlutfall lifunar án sjúkdómsversnunar eftir 12 mánuði	25%	24%	26%	31%
Heildarlifun				
Mánuðir, miðgildi (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)
Hlutfall heildarlifunar eftir 12 mánuði	54%	51%	57%	54%

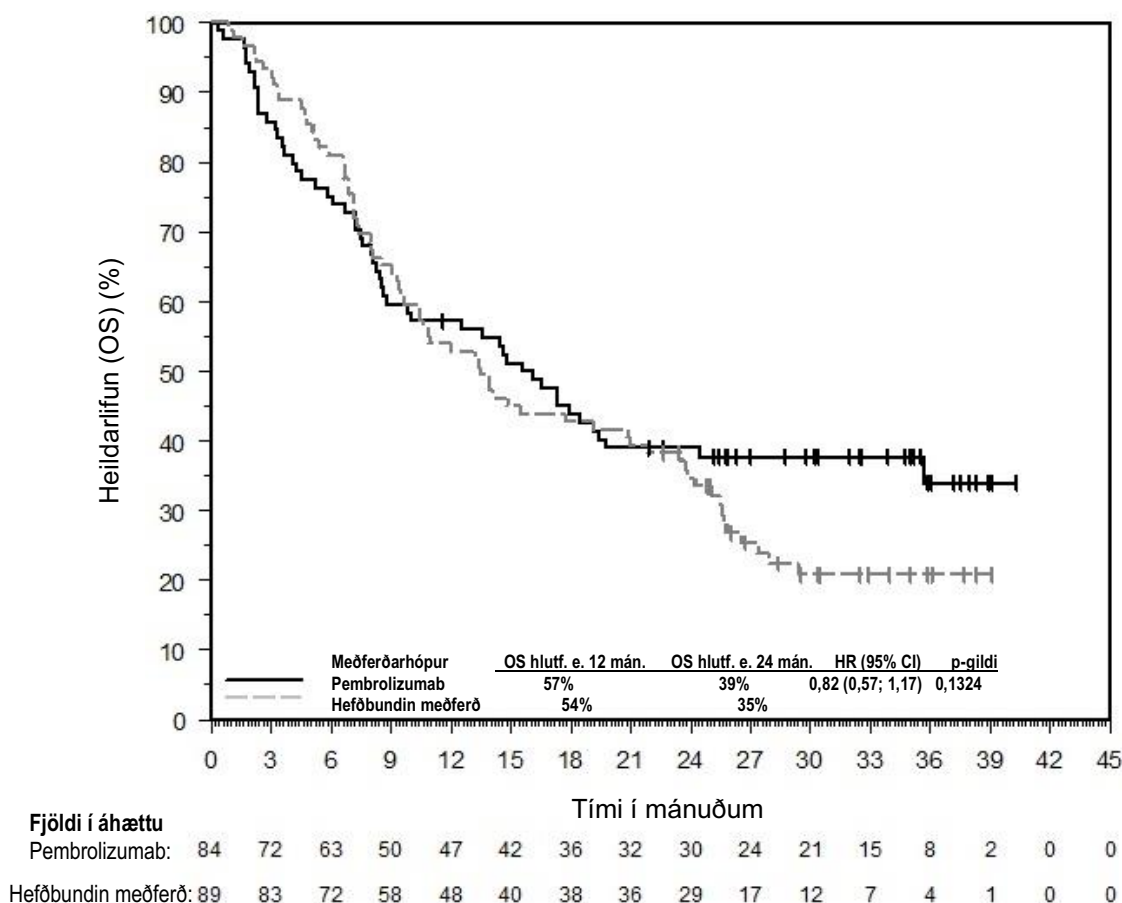
* Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

[†] Byggt á Kaplan-Meier mati
NR = ekki náð

Mynd 25: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhóp í KEYNOTE-361 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun, carboplatin samkvæmt vali)



Mynd 26: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhóp í KEYNOTE-361 (sjúklingar sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 10 , þýði samkvæmt meðferðaráætlun, carboplatin samkvæmt vali)



Flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi

KEYNOTE-689: Samanburðarrannsókn á formeðferð og viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með skurðtækt staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-689, sem var slembuð, fjölsetra, opin rannsókn með virkum samanburði hjá 714 sjúklingum með skurðtækt staðbundið langt gengið (stigi III-IVA) flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altæktrar meðferðar innan tveggja ára fyrir meðferð eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slembivalið var lagskipt út frá upprunastað æxlis (munnskok/munnhol samanborið við barkakýli samanborið við barkakýliskok), stigun æxla samkvæmt AJCC 8. útgáfu (III samanborið við IVA) og PD-L1 stöðu (TPS $\geq 50\%$ samanborið við TPS $< 50\%$).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan af eftirfarandi meðferðarhópum:

- Meðferðarhópur A: Formeðferð með pembrolizumab 200 mg í 2 lotur fyrir brotnám með skurðaðgerð. Innan 6 vikna frá skurðaðgerð, pembrolizumab 200 mg í 3 lotur ásamt annað hvort geislum + 3 lotur af cisplatini 100 mg/m² samhliða á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með há-áhættu meinafræðilega þætti eftir skurðaðgerð eða geisla eina og sér hjá sjúklingum án há-áhættu meinafræðilegra þátta eftir skurðaðgerð. Þessu var fylgt eftir með pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti í allt að 12 lotur.
- Meðferðarhópur B: Engin formeðferð fyrir skurðaðgerð. Innan 6 vikna frá skurðaðgerð, annað hvort geislar + 3 lotur af cisplatini 100 mg/m² samhliða á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með há-áhættu meinafræðilega þætti eftir skurðaðgerð eða geislar einir og sér hjá sjúklingum án há-áhættu meinafræðilegra þátta eftir skurðaðgerð.

Há-áhættu meinafræðilegir þættir eru skilgreindir sem merki um jákvæðar skurðbrúnir eða útbreiðslu utan eitla (extranodal extension) í kjölfar brotnáms með skurðaðgerð.

Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist, metið með BICR samkvæmt RECIST v1., til meðferðarloka (17 lotur), að versnun sjúkdóms sem útilokaði læknaði skurðaðgerð, endurkomu sjúkdóms í viðbótarmeðferð, versnun sjúkdóms hjá þeim sem ekki undirgengust skurðaðgerð eða brotnámið var ófullnægjandi og viðbótarmeðferð hófst, eða óásættanleg eiturverkun kom fram. Ástandi æxlis var metið fyrir skurðaðgerð á 6. viku formeðferðar. Eftir upphaf viðbótarmeðferðar var ástand æxlis metið 12 vikum eftir lok geislameðferðar ± cisplatin meðferðar og svo á 3 mánaða fresti til loka 3. árs, síðan á 6 mánaða fresti þaðan í frá allt til loka 5. árs. Í hópi A höfðu 89% sjúklinganna gengist undir skurðaðgerð samanborið við 88% í hópi B. Í hópi A fengu 29% sjúklinga cisplatin auk geislunar og 46% fengu geisla eingöngu. Í hópi B fékk 40% sjúklinganna cisplatin auk geislunar og 39% fengu geisla eingöngu.

Meðal sjúklinganna 714 í KEYNOTE-689, voru 682 (96%) með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 1 byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi. Við upphaf rannsóknar voru eiginleikar þessara 682 sjúklinga: miðgildi aldurs 60 ára (á bilinu: 22 til 87), 33% 65 ára eða eldri; 79% karlkyns; 78% hvítir, 13% asískir and 2,5% svartir; 43% höfðu ECOG færniskor 1 og 79% voru fyrrum/núverandi reykingamenn. Hjá fjórum prósentum sjúklinga voru æxlin jákvæð fyrir vörtuveiru manna (HPV) og 26% höfðu sjúkdóm á III. stigi, 74% höfðu sjúkdóm á IVA. stigi.

Aðalútkomumæling verkunar var lifun án tilvika samkvæmt mati BICR skilgreint sem tíminn frá slembivali þar til fram komu í fyrsta sinn einhver eftirfarandi tilvika: versnun sjúkdóms sem útilokar læknaði skurðaðgerð, staðbundin versnun eða endurkoma sjúkdóms eða endurkoma á nýjum stað, eða dauðsfall af hvaða orsök sem er. Ekki var litið á nýtt frumkomið krabbamein sem tilvik. Aðrar niðurstöður verkunar sem voru mældar, voru meinafræðileg hlutasvörun (mPR) samkvæmt mati BIPR, heildarlifun og meinafræðileg heildarsvörun (pCR) að mati BIPR.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir hvað varðar lifun án tilvika (HR 0,73; 95% CI 0,58; 0,92; p-gildi 0,00411) hjá sjúklingum sem samkvæmt slembivali fengu pembrolizumab ásamt geislum með eða án cisplatins samhliða samanborið við þá sem samkvæmt slembivali fengu geisla með eða án cisplatins samhliða við fyrstu fyrirfram skilgreindu milligreininguna hjá heildarþýðinu. Formleg prófun hvað varðar heildarlifun var ekki gerð í milligreiningunni. Í töflu 31 má sjá samantekt á lykilniðurstöðum verkunar fyrir fyrirfram skilgreinda undirhópa sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 1 við eftirfylgnitíma að miðgildi 27 mánuðir (bil: 0,5 til 66,5 mánuðir). Myndir 27 og 28 sýna Kaplan-Meier kúrfur fyrir lifun án tilvika og heildarlifun.

Tafla 31: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-689 fyrir sjúklinga með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

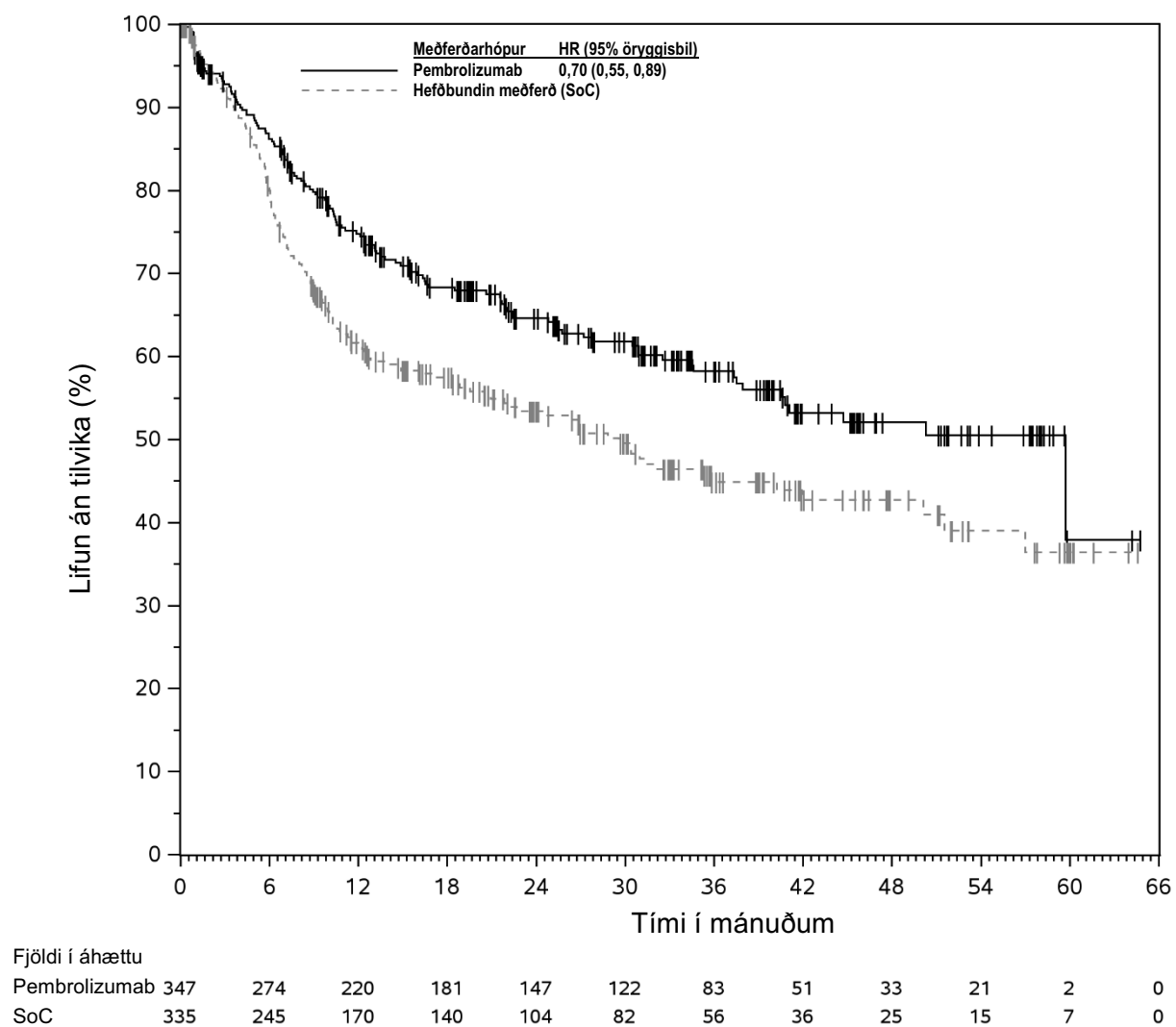
Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti ásamt geislameðferð með eða án cisplatins n=347	Geislameðferð með eða án cisplatins n=335
Lifun án tilvika (EFS)		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	128 (37%)	156 (47%)
Miðgildi í mánuðum* (95% CI)	59,7 (37,9; ekki náð)	29,6 (19,5; 41,9)
Hhættuhlutfall† (95% CI)	0,70 (0,55; 0,89)	
p-gildi‡	0,00140	
Heildarlifun (OS)		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	106 (31%)	128 (38%)
Miðgildi í mánuðum* (95% CI)	Ekki náð (ekki náð; ekki náð)	61,8 (49,2; ekki náð)
Hhættuhlutfall† (95% CI)	0,72 (0,56; 0,94)	

* Samkvæmt matsaðferð (Kaplan-Meier) fyrir aðlöguð gögn (censored data)

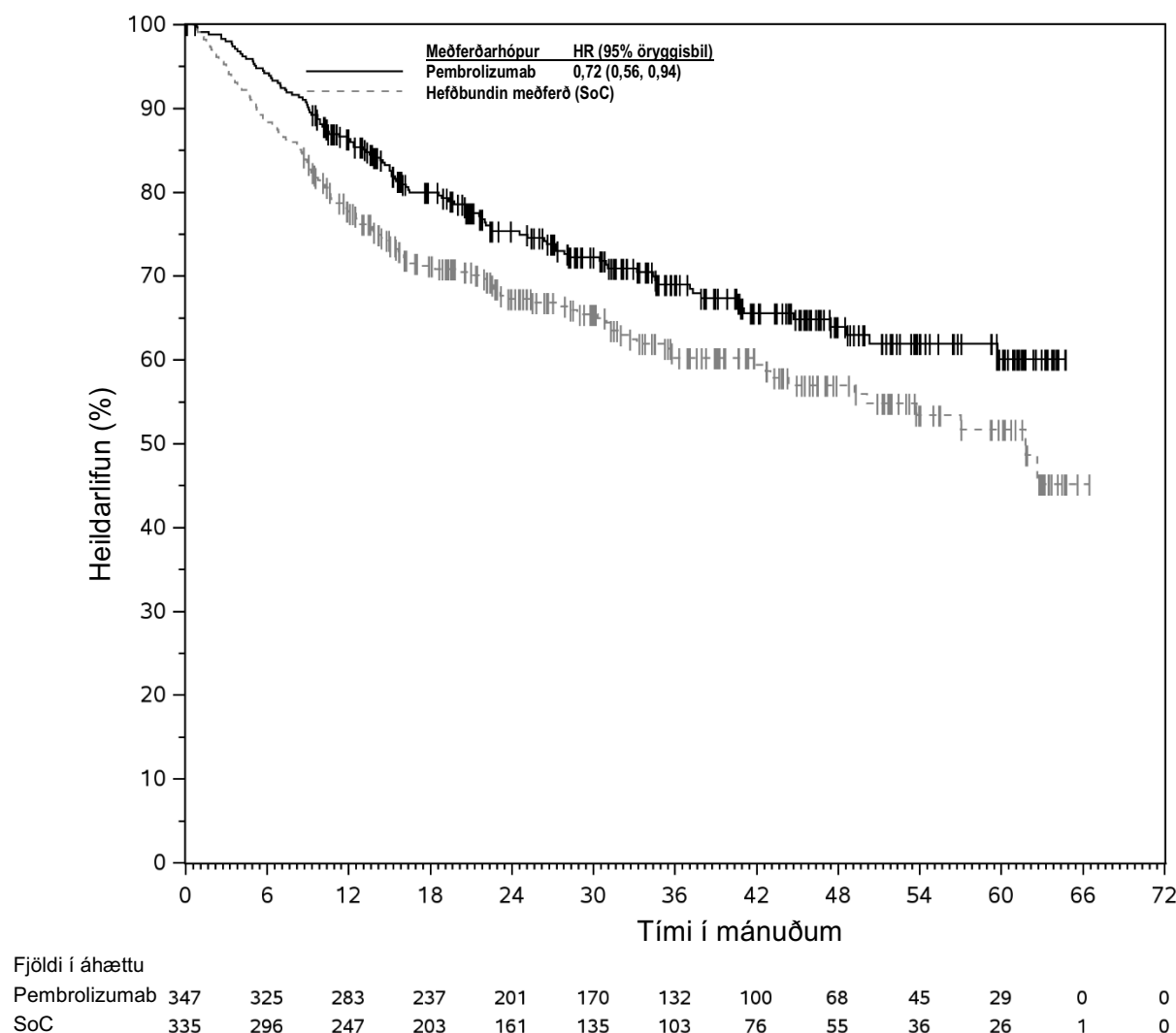
† Byggt á Cox aðhvarfslíkani var Efron-aðferðin notuð við jöfn atvik (tie handling) þar sem meðferð var skýribreyta sem er lagskipt út frá upprunastað æxlis og stigun æxlis.

‡ Einhliða p-gildi byggt á log-röðunarprófi sem er lagskipt út frá upprunastað æxlis og stigun æxlis: Borið saman við einhliða mörk p-gildis 0,0124.

Mynd 27: Kaplan-Meier graf fyrir lifun á tilviks eftir meðferðarhópi í KEYNOTE-689 fyrir sjúklinga með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Mynd 28: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-689 fyrir sjúklinga með PD-L1 tjáningu (CPS $\geq$ 1)



KEYNOTE-048: Samanburðarrannsókn á einlyfjameðferð og samsettri meðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi sem höfðu ekki fengið meðferð áður við endurkomnu krabbameini eða með meinvörpum

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-048, fjölsetra, slembaðri, opinni rannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með vefjafræðilega staðfest flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi þ.m.t. í munnholi, koki eða barkakýli með meinvörpum eða endurkomið sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð við endurkomnum sjúkdómi eða með meinvörpum og sem voru taldir ólæknandi með staðbundnum meðferðum. Sjúklingar með nefkokskrabbamein, virkan sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar á tveggja ára meðferðartímabilinu eða með sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu í æxli (TPS $\geq$ 50% eða $<$ 50%), HPV stöðu (jákvæð eða neikvæð) og ECOG PS (0 eða 1). Sjúklingum var slembiraðað 1:1:1 í einn af eftirfarandi meðferðarhópum:

- Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti
- Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti, carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. á 3 vikna fresti eða cisplatin 100 mg/m² á 3 vikna fresti, og 5-FU 1.000 mg/m²/dag í 4 daga samfelldt á 3 vikna fresti (mest 6 lotur með platínulyfi og 5-FU)
- Cetuximab 400 mg/m² hleðsluskammtur síðan 250 mg/m² einu sinni í viku, carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. á 3 vikna fresti eða cisplatin 100 mg/m² á 3 vikna fresti, og 5-FU 1.000 mg/m²/dag í 4 daga samfelldt á 3 vikna fresti (mest 6 lotur af platínulyfi og 5-FU)

Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram fram að sjúkdómsversnun samkvæmt skilgreiningu RECIST 1.1 ákvarðað af rannsóknarlækni, óásættanlegum eiturveikunum eða í að hámarki 24 mánuði. Gjöf pembrolizumabs var leyfð fram yfir RECIST skilgreinda sjúkdómsversnun ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og rannsóknarlæknir taldi að klínískur ávinningur væri af meðferðinni. Ástand æxlis var metið í viku 9 og síðan á 6 vikna fresti fyrsta árið, eftir það á 9 vikna fresti út 24 mánuði.

Af 882 sjúklingum í KEYNOTE-048 voru 754 (85%) með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 1 samkvæmt PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM prófi. Upphafseinkenni þessara 754 sjúklinga voru m.a.: miðgildi aldurs 61 ár (á bilinu: 20 til 94); 36% 65 ára eða eldri; 82% karlar; 74% hvítir og 19% asískir; 61% með ECOG færnis skor 1 og 77% reyktu/reykja. Einkenni sjúkdóms voru: 21% HPV jákvæðir og 95% voru með IV. stigs sjúkdóm (stig IVa 21%, stig IVb 6% og stig IVc 69%).

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlífur og lífur án sjúkdómsversnunar (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til heildarlífunar hjá öllum sjúklingum sem fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samkvæmt slembivali miðað við hefðbundna meðferð (HR 0,72; 95% CI 0,60-0,87) og hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 CPS ≥ 1 sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð samkvæmt slembivali miðað við hefðbundna meðferð. Í töflu 32 og 33 er samantekt á lykilniðurstöðum verkunar fyrir pembrolizumab hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 í KEYNOTE-048 í lokagreiningunni sem var gerð með 13 mánaða eftirfylgni (miðgildi) fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og með eftirfylgni í 11,5 mánuði (miðgildi) fyrir pembrolizumab einlyfjameðferð. Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlífur samkvæmt lokagreiningunni eru sýnd á mynd 29 og 30.

Tafla 32: Niðurstöður verkunar fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð í KEYNOTE-048 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

Endapunktur	Pembrolizumab + platínukrabbameinslyfjameðferð + 5-FU n=242	Hefðbundin meðferð* n=235
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	177 (73%)	213 (91%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-gildi‡	0,00002	
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	212 (88%)	221 (94%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-gildi‡	0,03697	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR§ % (95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Algjör svörun	7%	3%
Hlutasvörun	30%	33%
p-gildi¶	0,4586	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	54%	34%

* Cetuximab, platínulyf og 5-FU

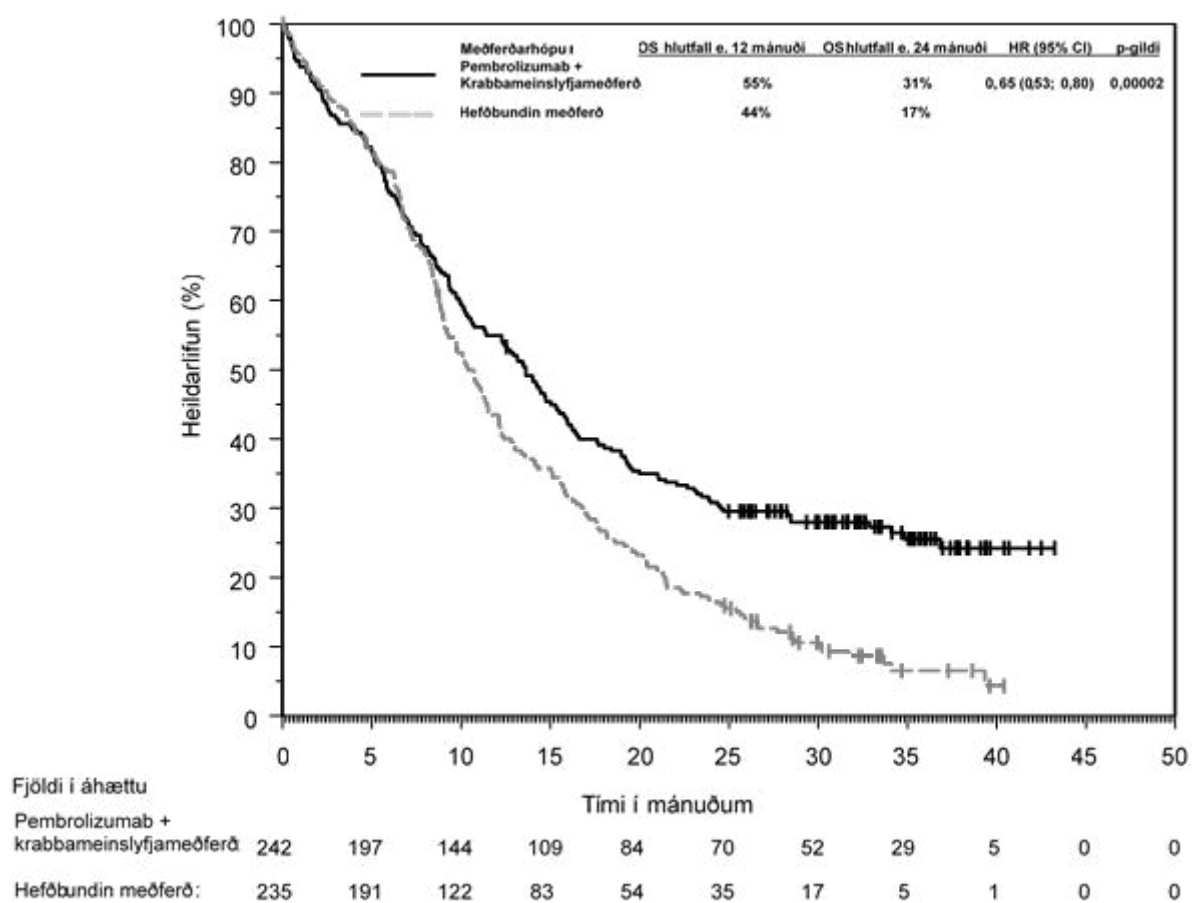
† Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

‡ Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

§ Svörun: Besta hlutlæga svörunin staðfest sem algjör svörun eða hlutasvörun

¶ Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen lagskipt eftir ECOG (0 eða 1), HPV stöðu (jákvæð eða neikvæð) og PD-L1 stöðu (eindregið jákvæð eða ekki eindregið jákvæð)

Mynd 29: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun með pembrolizumabi ásamt krabbameinslyfjameðferð í KEYNOTE-048 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Tafla 33: Niðurstöður verkunar fyrir pembrolizumab einlyfjameðferð í KEYNOTE-048 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

Endapunktur	Pembrolizumab n=257	Hefðbundin meðferð* n=255
Heildarlífur		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	197 (77%)	229 (90%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-gildi [‡]	0,00133	
Lífur án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	228 (89%)	237 (93%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-gildi [‡]	0,89580	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [§] % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Algjör svörun	5%	3%
Hlutasvörun	14%	32%
p-gildi [¶]	1,0000	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	81%	36%

* Cetuximab, plátínulyf og 5-FU

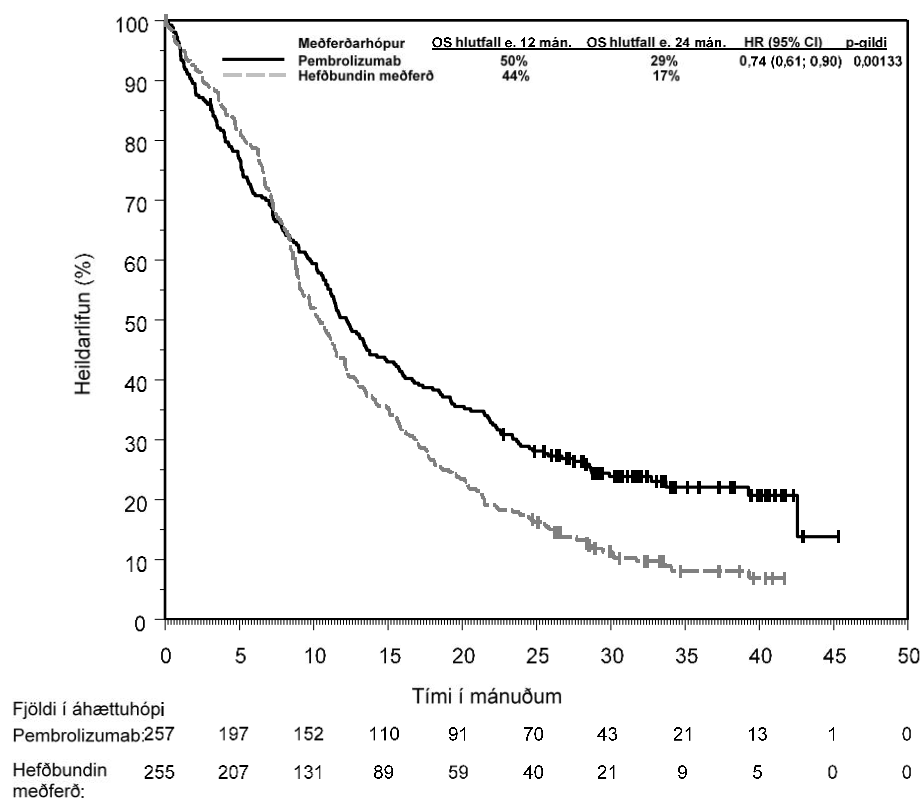
[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[§] Svörun: Besta hlutlæga svörunin staðfest sem algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen lagskipt eftir ECOG (0 eða 1), HPV stöðu (jákvæð eða neikvæð) og PD-L1 stöðu (eindregið jákvæð eða ekki eindregið jákvæð)

Mynd 30: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun með pembrolizumab einlyfjameðferð í KEYNOTE-048 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Greining var gerð í KEYNOTE-048 hjá sjúklingum með æxlistjáningu PD-L1 CPS ≥ 20 [pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=126 (49%) miðað við hefðbundna meðferð: n=110 (43%) og pembrolizumab einlyfjameðferð: n=133 (52%) miðað við hefðbundna meðferð: n=122 (48%)] (sjá töflu 34).

Tafla 34: Niðurstöður verkunar fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og pembrolizumab einlyfjameðferð eftir PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Endapunktur	Pembrolizumab + Platínukrabbameinslyfja- meðferð + 5-FU n=126	Hefðbundin meðferð* n=110	Pembrolizumab einlyfjameðferð n=133	Hefðbundin meðferð* n=122
Heildarlifun				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mánuðir, miðgildi (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)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-gildi‡	0,00044		0,00010	
Heildarlifun (%) eftir 6 mánuði (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)
Heildarlifun (%) eftir 12 mánuði (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)
Heildarlifun (%) eftir 24 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mánuðir, miðgildi (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)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-gildi‡	0,02951		0,46791	
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 6 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 12 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 24 mánuði (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)
Hlutlæg svörunartíðni				
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)
Lengd svörunar				
Fjöldi sem svarar meðferð	54	42	31	44
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	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, platínulyf og 5-FU

† Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

‡ Byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

§ Svörun: Besta hlutlæga svörunin staðfest sem algjör svörun eða hlutasvörun

Könnunargreining var gerð á undirhópi í KEYNOTE-048 hjá sjúklingum með æxlistjáningu PD-L1 CPS ≥ 1 til < 20 [pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð: n=116 (45%) miðað við hefðbundna meðferð: n=125 (49%) og pembrolizumab einlyfjameðferð: n=124 (48%) miðað við hefðbundna meðferð: n=133 (52%)] (sjá töflu 35).

Tafla 35: Niðurstöður verkunar fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð og pembrolizumab einlyfjameðferð eftir PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 til < 20)

Endapunktur	Pembrolizumab + platínukrabbameinslyfja- meðferð + 5-FU n=116	Hefðbundin meðferð* n=125	Pembrolizumab einlyfjameðferð n=124	Hefðbundin meðferð* n=133
Heildarlifun				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mánuðir, miðgildi (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)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Heildarlifun (%) eftir 6 mánuði (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)
Heildarlifun (%) eftir 12 mánuði (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)
Heildarlifun (%) eftir 24 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Mánuðir, miðgildi (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)
Hættuhlutfall† (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 6 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 12 mánuði (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)
Lifun án sjúkdómsversnunar (%) eftir 24 mánuði (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)
Hlutlæg svörunartíðni				
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)
Lengd svörunar				
Fjöldi sem svarar meðferð	34	42	18	45
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platínulyf og 5-FU

† Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

‡ Svörun: Besta hlutlæga svörunin staðfest sem algjör svörun eða hlutasvörun

NR = ekki náð

KEYNOTE-040: Samanburðarrannsóknir hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínulyf

Öryggi og verkun pembrolizumabs var rannsakað í KEYNOTE-040, fjölsetra, opinni, slembaðri samanburðarrannsókn á meðferð við vefjafræðilega staðfestu flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi þ.m.t. í munnholi, koki eða barkakýli sem er endurkomið eða með meinvörpum hjá sjúklingum með versnandi sjúkdóm á eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínulyf sem gefin var við flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi sem er endurkomið eða með meinvörpum eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínulyf sem gefin var sem hluti af innleiðslu-, samhliða- eða stuðningsmeðferð og voru ekki móttækilegir fyrir staðbundinni meðferð í lækningu tilgangi. Sjúklingum var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu (TPS ≥ 50%), HPV stöðu og ECOG færiskori og síðan slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti (n=247) eða eina af þremur hefðbundnum meðferðum (n=248): metotrexat 40 mg/m² vikulega (n=64), docetaxel 75 mg/m² á 3 vikna fresti (n=99) eða cetuximab 400 mg/m² hleðsluskammt og síðan 250 mg/m² vikulega (n=71). Meðferð gat haldið áfram þó sjúkdómurinn ágerðist ef ástand sjúklings var klínískt stöðugt og rannsóknarlæknir taldi að um klínískan ávinning væri að ræða. Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru með nefkokskrabbamein, virkan sjálfsmæmissjúkdóm sem krafðist altæktrar meðferðar innan 2 ára fyrir meðferðina, sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar eða sem

höfðu áður fengið 3 eða fleiri altækar meðferðir við flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi sem er endurkomið og/eða með meinvörpum. Ástand æxlis var metið eftir 9 vikur, síðan á 6 vikna fresti í 52 vikur og eftir það á 9 vikna fresti í 24 mánuði.

Meðal sjúklinganna 495 í KEYNOTE-040 höfðu 129 (26%) æxli með PD-L1 tjáningu með TPS $\geq 50\%$ á grundvelli PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Einkenni þessara 129 sjúklinga við upphaf voru: miðgildi aldurs 62 ár (40% 65 ára eða eldri); 81% karlar; 78% hvítir, 11% asískir og 2% svartir; 23% með ECOG færnickor 0 og 77% með ECOG færnickor 1; og 19% með HPV jákvæð æxli. Sextíu og sjö prósent (67%) sjúklinga voru með M1 sjúkdóm og meirihlutinn var með IV. stigs sjúkdóm (IV. stig 32%, IVa. stig 14%, IVb. stig 4% og IVc. stig 44%). Hjá 16% sjúklinga ágerðist sjúkdómurinn í kjölfar fyrri formeðferðar eða viðbótarmeðferðar sem innihélt platinulyf og 84% hafði áður fengið 1-2 altækar krabbameinslyfjameðferðir vegna meinvarpa.

Aðalniðurstöður verkunar voru heildarlifun hjá öllu rannsóknarþýðinu. Upphafsgreiningin leiddi til hættuhlutfalls fyrir heildarlifun 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) með einhliða p-gildi 0,0316. Miðgildi heildarlifunar var 8,4 mánuðir fyrir pembrolizumab samanborið við 7,1 mánuður fyrir hefðbundna meðferð. Í töflu 36 eru lykilniðurstöður verkunar fyrir TPS $\geq 50\%$ þýði teknar saman. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun fyrir TPS $\geq 50\%$ þýði er sýnt á mynd 31.

Tafla 36: Verkun pembrolizumabs 200 mg á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi með TPS $\geq 50\%$ sem fengu áður meðferð með krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platinulyf í KEYNOTE-040

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=64	Hefðbundin meðferð* n=65
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	41 (64%)	56 (86%)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-gildi [‡]	0,001	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
Lifun án sjúkdómsversnunar[§]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	52 (81%)	58 (89%)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-gildi [‡]	0,003	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Hlutfall (%) við 6 mánuði (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Hlutlæg svörunartíðni[§]		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-gildi [¶]	0,0009	
Algjör svörun	5%	2%
Hlutasvörun	22%	8%
Sjúkdómur stöðugur	23%	23%
Lengd svörunar^{§, #}		
Mánuðir, miðgildi (bil)	Náðist ekki (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Fjöldi (% ^b) sjúklinga með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir	9 (66%)	2 (50%)

* Metotrexat, docetaxel eða cetuximab

[†] Hættuhlutfall (pembrolizumab samanborið við hefðbundna meðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Einhliða p-gildi byggt á log-röðunar prófi

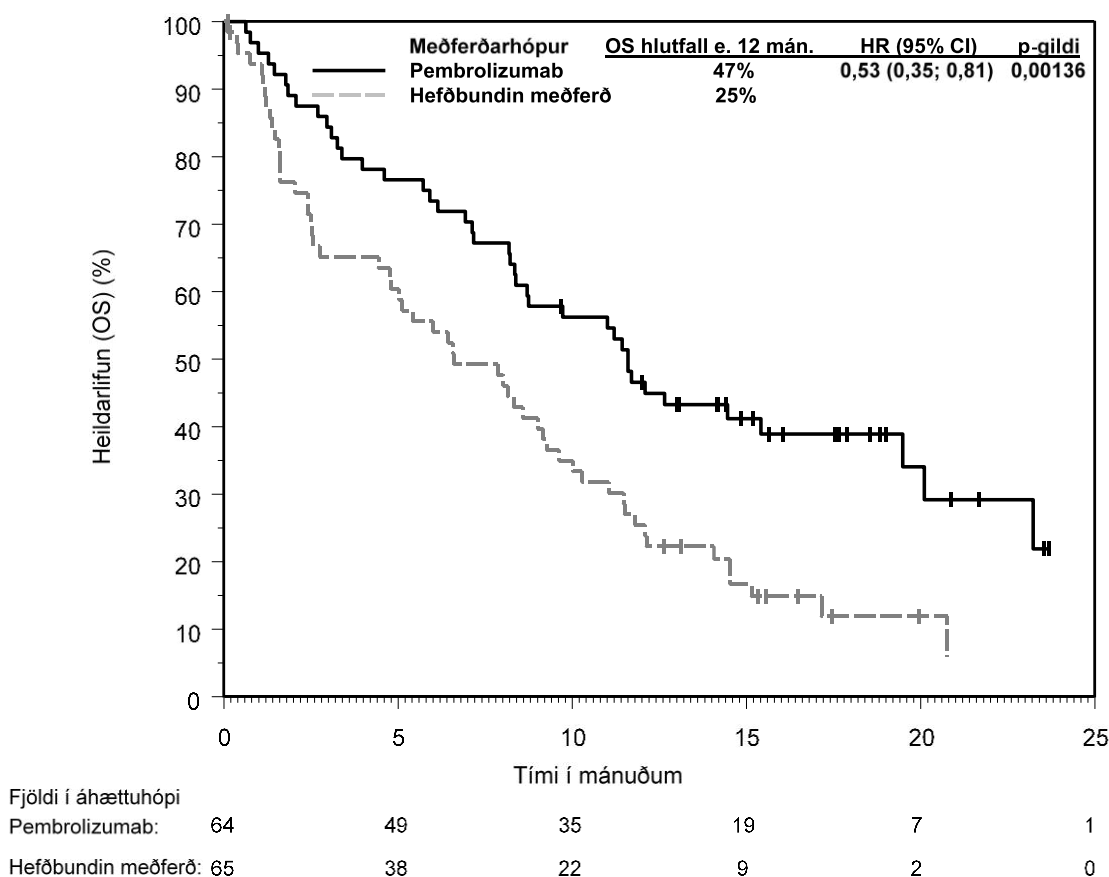
[§] Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

[¶] Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen

[#] Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

^b Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 31: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-040 sjúklingar með PD-L1 tjáningu (TPS $\geq$ 50%)



Nýrnafrumukrabbamein

KEYNOTE-426: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð með axitinibi hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með axitinibi var rannsökuð í KEYNOTE-426, slembiraðaðri, fjölsetra, opinni samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein með tærfrumuhátt (clear cell component), óháð stöðu PD-L1 tjáningar æxlis og IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) áhættuflokkum fyrir nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum. Sjúklingar með sjálfsofnæmissjúkdóma eða kvilla sem kröfðust ónæmisbælingar voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir áhættuflokkum (hagstæður samanborið við miðlungshagstæður samanborið við slæmur) og eftir landfræðilegum svæðum (Norður-Ameríka samanborið við Vestur-Evrópa samanborið við „aðrir heimshlutar“). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan af eftirfarandi meðferðarhópum:

- pembrolizumab 200 mg, gefið í bláæð á 3 vikna fresti ásamt axitinibi 5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á dag. Hjá sjúklingum sem þöldu axitinib 5 mg tvisvar sinnum á dag í tvær samfallandi meðferðarlotur (þ.e. í 6 vikur) án neinna 2. stigs meðferðartengdra aukaverkana vegna axitinibs og með góða stjórn á blóðþrýstingi, $\leq$ 150/90 mm Hg, var leyft að auka skammta axitinibs í 7 mg tvisvar sinnum á dag. Skammtaaukning axitinibs í 10 mg tvisvar sinnum á dag var leyfð að uppfylltum sömu skilyrðum. Til að bregðast við eiturveknum mátti gera hlé á gjöf axitinibs eða minnka skammta í 3 mg tvisvar sinnum á dag og í kjölfarið í 2 mg tvisvar sinnum á dag.
- sunitinib 50 mg til inntöku einu sinni á dag í 4 vikur og síðan engin meðferð í 2 vikur.

Meðferð með pembrolizumabi og axitinibi hélt áfram þar til sjúkdómur ágerðist, sannreynt með BICR samkvæmt RECIST, útgáfu 1.1 eða staðfest af rannsóknarlækni, eiturvekun var óásættanleg eða að meðferð með pembrolizumabi hafði staðið að hámarki í 24 mánuði. Gjöf pembrolizumabs og axitinibs var leyfð fram yfir sjúkdómsversnun samkvæmt RECIST skilgreiningu, ef sjúklingurinn var klínískt

stöðugur og rannsóknarlæknir taldi hann hafa klínískan ávinning af meðferð. Ástand æxlis var metið í upphafi, eftir slembiröðun í viku 12 og síðan á 6 vikna fresti fram að viku 54 og eftir það á 12 vikna fresti.

Alls var 861 sjúklingi slembiraðað. Einkenni þátttakendanna voru: miðgildi aldurs var 62 ár (bil: 26 til 90), 38% voru 65 ára eða eldri, 73% karlar, 79% hvítir og 16% asískir, 80% voru með Karnofsky færnistig (KPS) 90-100 og 20% voru með KPS 70-80, dreifing sjúklinga eftir IMDC áhættuflokkum var 31% hagstæður, 56% miðlungshagstæður og 13% slæmur.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun (OS) og lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar, metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Með rannsókninni var sýnt fram á tölfræðilega marktækan ávinning með tilliti til heildarlifunar (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; p-gildi=0,00005) og lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; p-gildi=0,00012) hjá sjúklingum í hópnum sem fékk samsetta meðferð með pembrolizumabi samkvæmt slembivali samanboreð við sunitinib í fyrirframskilgreindu milligreiningunni. Í töflu 37 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar og myndir 32 og 33 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar sem byggð eru á lokagreiningunni með miðgildi eftirfylgnitíma 37,7 mánuðir.

Tafla 37: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-426

Endapunktur	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	193 (45%)	225 (52%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-gildi†	0,00062	
Lifun án sjúkdómsversnunar‡		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	286 (66%)	301 (70%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-gildi†	< 0,00001	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR§ % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Algjör svörun	10%	3%
Hlutasvörun	50%	36%
p-gildi¶	< 0,0001	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (bil)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Fjöldi (%) [#] sjúklinga með lengd svörunar ≥ 30 mánuðir	87 (45%)	29 (32%)

* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Nafngildi p-gildis byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

‡ Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

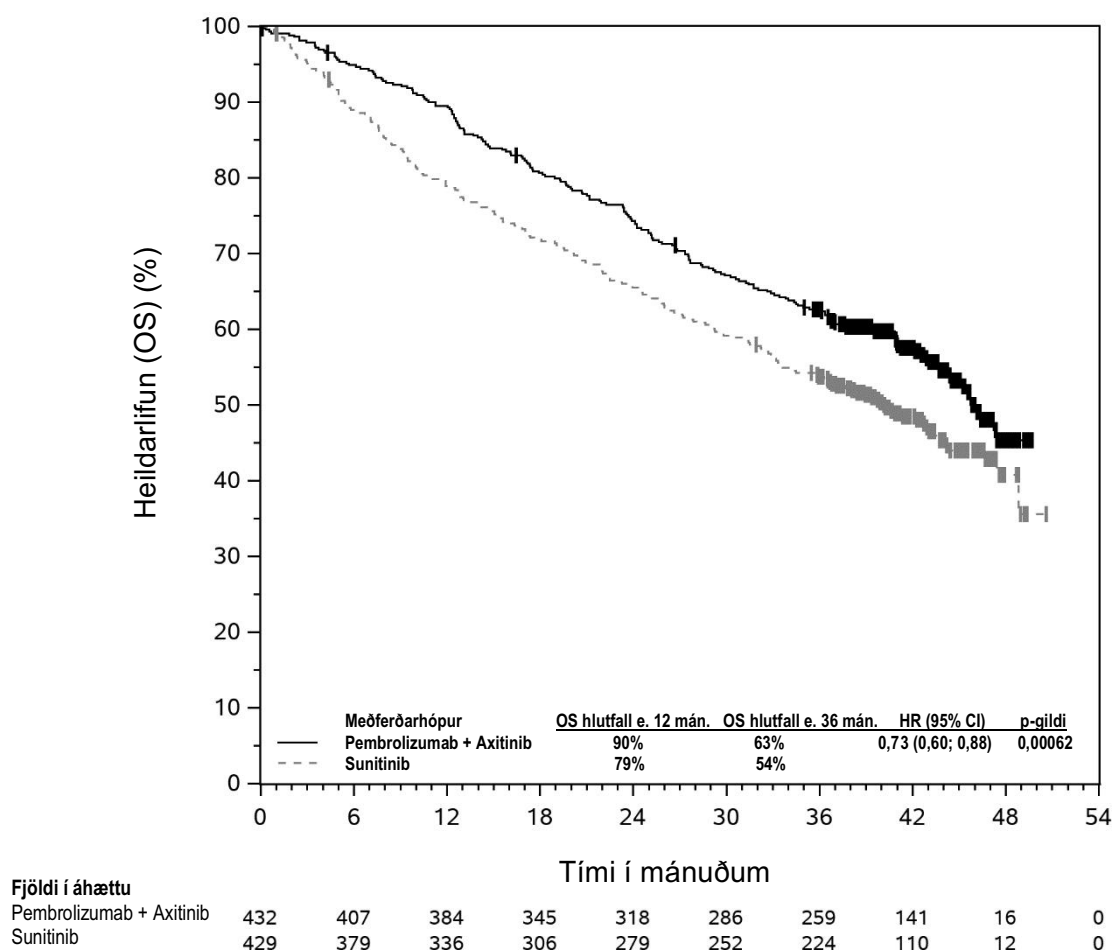
§ Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

¶ Nafngildi p-gildis byggt á aðferð Miettinen og Nurminen, lagskipt eftir IMDC áhættuflokkun og landfræðilegum svæðum. Í fyrirframskilgreindu milligreiningunni á hlutlægrí svörunartíðni (miðgildi eftirfylgnitíma 12,8 mánuðir) sýndi pembrolizumab ásamt axitinibi tölfræðilega marktæka yfirburði með tilliti til hlutlægrar svörunartíðni miðað við sunitinib, p-gildi < 0,0001

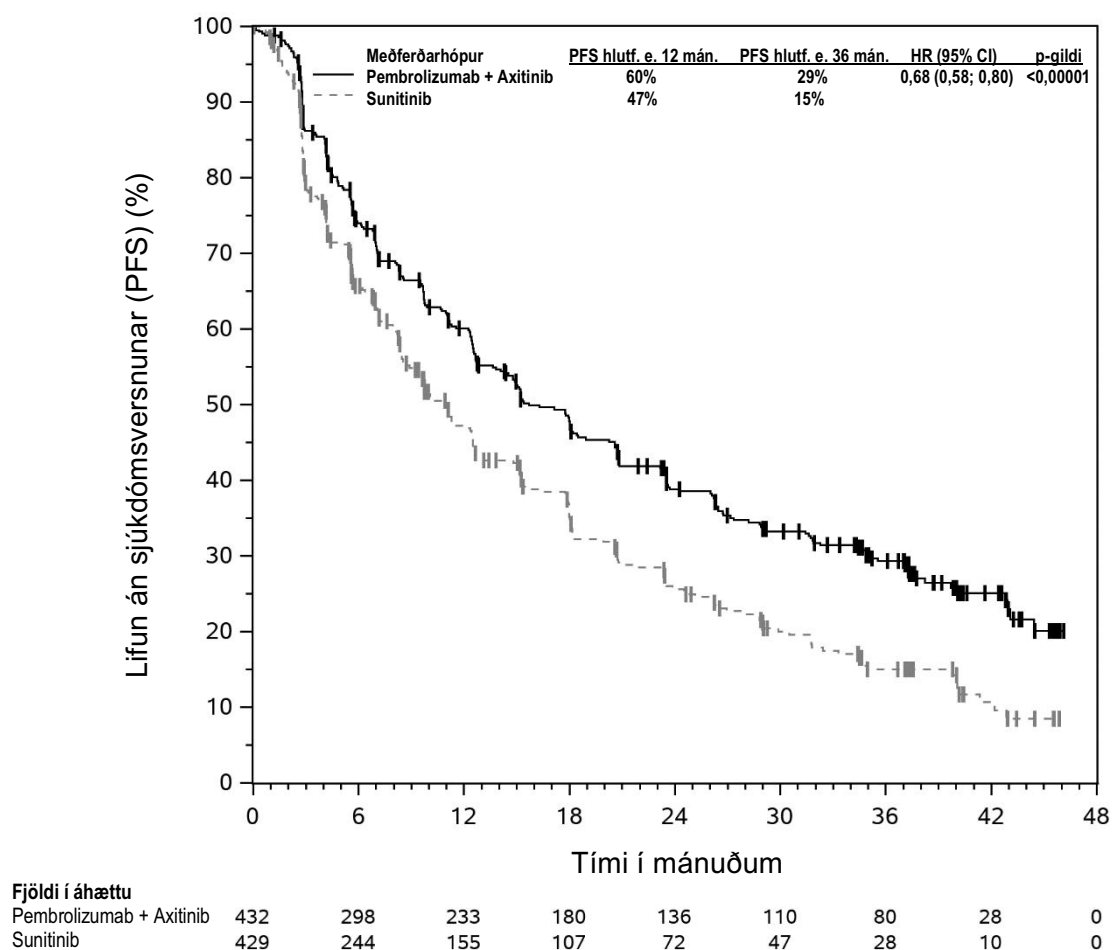
Byggt á Kaplan-Meier mati

NA = liggur ekki fyrir

Mynd 32: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-426 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 33: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-426 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Greining á undirflokkum var gerð í KEYNOTE-426 hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/axitinib samsett meðferð: n=243 (56%) samanborið við sunitinib: n=254 (59%)] og CPS < 1 [pembrolizumab/axitinib samsett meðferð: n=167 (39%) samanborið við sunitinib: n=158 (37%)]. Ávinningur í heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar kom fram óháð PD-L1 tjáningu.

Í KEYNOTE-426 rannsókninni var ekki hægt að meta verkun eftir einstökum undirhópum.

Í töflu 38 er samantekt á verkunarniðurstöðum eftir IMDC áhættuflokkum samkvæmt endanlegri greiningu á heildarlifun með miðgildi eftirfylgnitíma 37,7 mánuðir.

Tafla 38: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-426 eftir IMDC áhættuflokkum

Endapunktur*	Pembrolizumab + axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + axitinib samanborið við sunitinib
Heildarlífur (OS)	12-mánaða hlutfall heildarlífunar, % (95% CI)		OS hættuhlutfall (95% CI)
Hagstæður	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Miðlungshagstæður	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Slæmur	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
Lífur án sjúkdómsversnunar (PFS)	Miðgildi (95% CI); mánuðir		PFS hættuhlutfall (95% CI)
Hagstæður	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Miðlungshagstæður	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Slæmur	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Staðfest ORR	% (95% CI)		ORR mismunur; % (95% CI)
Hagstæður	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Miðlungshagstæður	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Slæmur	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) fyrir flokkunina hagstæður fyrir pembrolizumab/axitinib samanborið við sunitinib var 138 (32%) á móti 131 (31%); fyrir miðlungshagstæður 238 (55%) á móti 246 (57%); og slæmur 56 (13%) á móti 52 (12%)

KEYNOTE-581 (CLEAR): Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð með lenvatiníbi hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem hafa ekki fengið meðferð áður

Verkun pembrolizumab í samsettri meðferð með lenvatiníbi var rannsökuð í KEYNOTE-581 (CLEAR) sem er fjölsetra, opin slembuð rannsókn með 1.069 sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein með tærfrumuþætti ásamt öðrum vefjafræðilegum sérkennum eins og sarkmeins- og totulíkum einkennum við fyrstavalsmeðferð. Sjúklingar voru skráðir án tillits PD-L1 tjáningar æxlis. Sjúklingar með virkan sjálfsmæmissjúkdóm, sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir landsvæðum (N-Ameríka, Vestur-Evrópa, aðrir heimshlutar) og MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) hópum eftir horfum (hagstæðar, miðlungshagstæðar, slæmar).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) í einn af eftirfarandi meðferðarhópum:

- pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti í allt að 24 mánuði í samsettri meðferð með lenvatiníbi 20 mg til inntöku einu sinni á dag.
- lenvatiníbi 18 mg til inntöku einu sinni á dag í samsettri meðferð með everolimus 5 mg til inntöku einu sinni á dag.
- sunitiníbi 50 mg til inntöku einu sinni á dag í 4 vikur síðan hlé í 2 vikur.

Meðferð var haldið áfram þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómur ágerðist samkvæmt mati rannsóknarlæknis og staðfestingu með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Gjöf pembrolizumabs ásamt lenvatiníbi var leyfð fram yfir RECIST skilgreinda sjúkdómsversnun ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og rannsóknarlæknir taldi að klínískur ávinningur væri af meðferðinni. Notkun pembrolizumab var haldið áfram í að hámarki 24 mánuði en þó mátti halda meðferð með lenvatiníbi áfram lengur en í 24 mánuði. Ástand æxlis var metið í upphafi og síðan á 8 vikna fresti.

Hjá þátttakendum í rannsókninni (355 í hópnum sem fékk pembrolizumab ásamt lenvatiníbi og 357 í sunitiníbi hópnum) voru eiginleikar við upphaf: miðgildi aldurs 62 ár (á bilinu: 29 til 88 ár), 41% voru 65 eða eldri; 74% voru karlar; 75% hvítir, 21% asískir, 1% svartir og 2% af öðrum kynþætti; 17% voru með Karnofsky færnistig (KPS) 70 til 80 og 83% sjúklinga voru með KPS 90 til 100 við upphaf, dreifing sjúklinga samkvæmt IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium)

áhættuflokkum var 33% hagstæður, 56% miðlungshagstæður og 10% slæmur og samkvæmt MSKCC hópum eftir horfum voru 27% hagstæðar, 64% miðlungshagstæðar og 9% slæmar. Niútiú og níu prósent (99%) sjúklinga var með sjúkdóm með meinvörpum og 1% var með staðbundinn langt genginn sjúkdóm. Algengst var að meinvörp væru í lungum (69%), eitlum (46%) og beinum (26%).

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Aukaútkomumæling verkunar var m.a. heildarlifun og hlutlæg svörunartíðni. Með rannsókninni var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,39; 95% CI 0,32; 0,49; p-gildi < 0,0001); heildarlifunar (HR 0,66; 95% CI 0,49; 0,88; p-gildi 0,0049) og hlutlægrar svörunartíðni (71%; [95% CI 66; 76] á móti 36%; [95% CI 31; 41]; p-gildi < 0,0001) hjá sjúklingum sem fengu samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt lenvatiníbi samanborið við sunitinib í fyrirframskilgreindu milligreiningunni, með miðgildi eftirfylgni lifunar 26,5 mánuðir og miðgildi meðferðarlengdar fyrir pembrolizumab ásamt lenvatiníbi 17,0 mánuðir. Uppfærða greiningin á heildarlifun var ekki leiðrétt með tilliti til síðari meðferða.

Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-581 (CLEAR) við lokagreiningu samkvæmt rannsóknaráætlunni með miðgildi eftirfylgni 49,4 mánuðir eru teknar saman í töflu 39 og myndum 34 og 35. Samræmi var í niðurstöðum með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar hjá fyrirframskilgreindum undirhópum, MSKCC hópum eftir horfum og PD-L1 tjáningu æxlis. Niðurstöður verkunar samkvæmt MSKCC hópum eftir horfum eru teknar saman í töflu 40.

Tafla 39: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-581 (CLEAR)

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti og lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
Lifun án sjúkdómsversnunar*		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	207 (58%)	214 (60%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	149 (42%)	159 (45%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	53,7 (,48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-gildi [‡]	0,0424	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [§] % (95% CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Algjör svörun	18%	5%
Hlutasvörun	53%	32%
p-gildi [¶]	< 0,0001	
Lengd svörunar [#]		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* Aðalgreining lifunar án sjúkdómsversnunar fól í sér skerðingu á gögnum fyrir nýja krabbameinsmeðferð. Samræmi var á niðurstöðum með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar með eða án skerðingar á gögnum vegna nýrrar krabbameinsmeðferðar

[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Tvíhliða nafngildi p-gildis byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[§] Svörun: Besta hlutlæga svörun staðfest með algjörrri svörun eða hlutasvörun

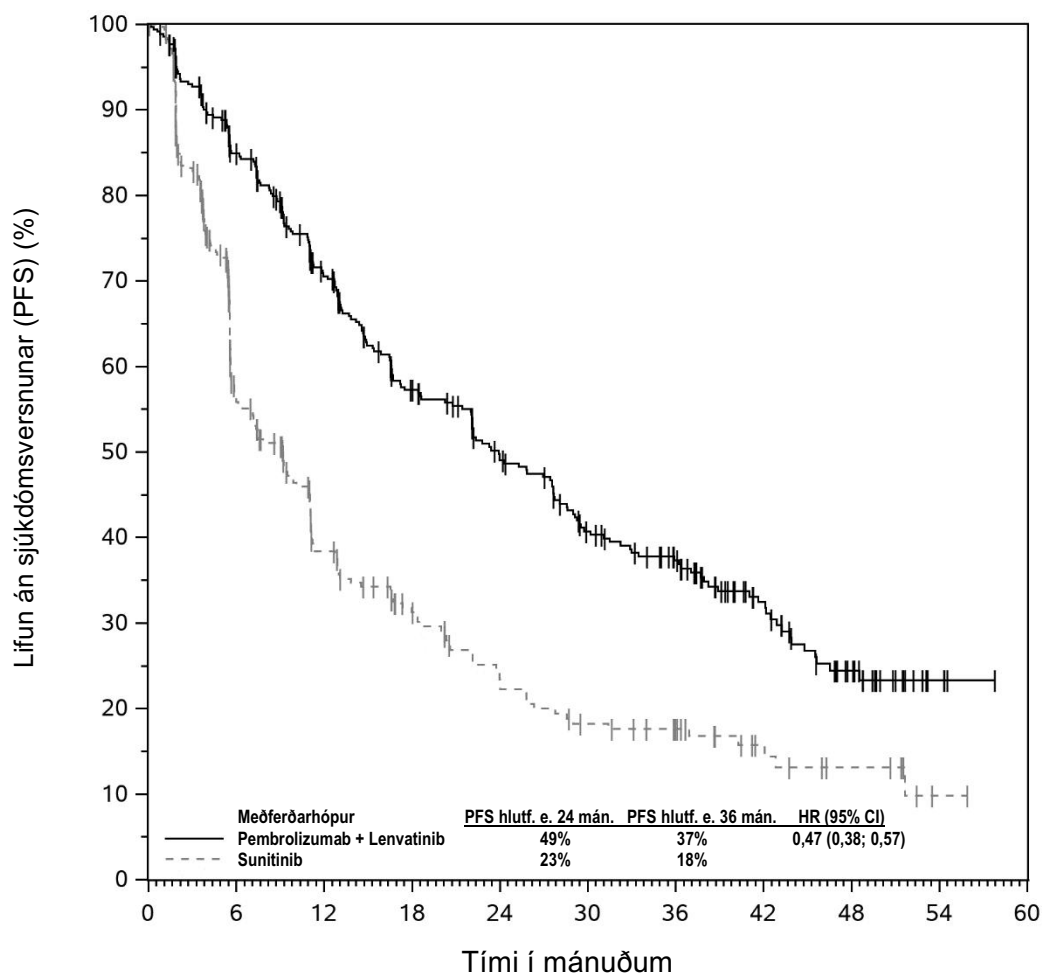
[¶] Tvíhliða nafngildi p-gildis byggt á lagskiptu Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prófi. Í fyrri fyrirframskilgreindu lokagreiningu hlutlægrar svörunartíðni (miðgildi eftirfylgni 17,3 mánuðir) var tölfræðilega marktækum yfirburðum með tilliti til hlutlægrar svörunartíðni náð þegar pembrolizumab ásamt lenvatiníbi var borið saman við sunitinib, (líkindahlutfall: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], p-gildi < 0,0001)

[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

NR = ekki náð

Lokagreiningin á heildarlifun var ekki leiðrétt með tilliti til síðari meðferða með 195/357 (54,6%) sjúklingum í sunitinib hópnum og 56/355 (15,8%) sjúklingum í hópnum sem fékk pembrolizumab ásamt lenvatinibi sem fengu anti-PD-1/PD-L1 meðferð í kjölfarið.

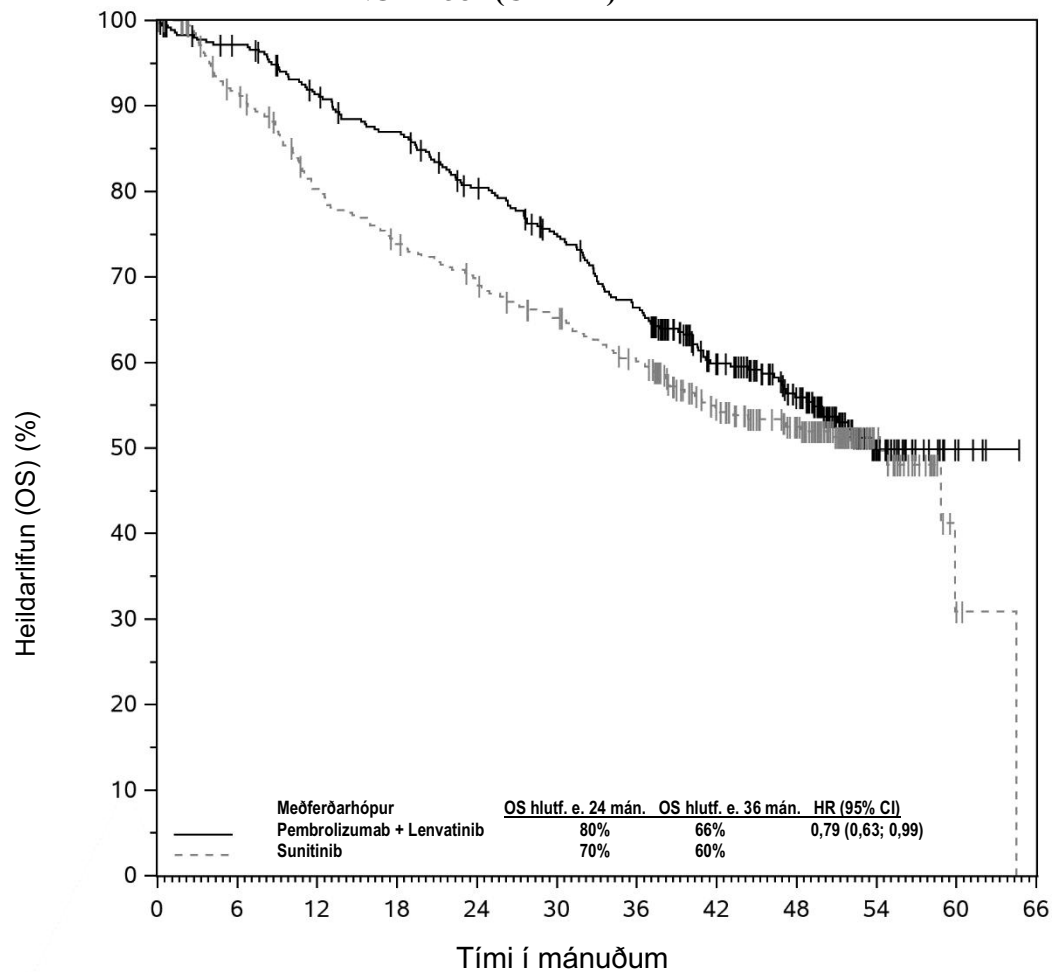
Mynd 34: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-581 (CLEAR)



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 35: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-581 (CLEAR)



Fjöldi í áhættu

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

KEYNOTE-581 (CLEAR) rannsóknin var ekki gerð til þess að meta verkun hjá tilteknum undirhópum.

Greiningar á undirhópum voru gerðar samkvæmt MSKCC hópum eftir horfum.

Í töflu 40 er samantekt á verkunarmælingum samkvæmt MSKCC hópum eftir horfum samkvæmt lokagreiningunni á heildarlífun með miðgildi eftirfylgni 49,4 mánuðir.

Tafla 40: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-581 (CLEAR) samkvæmt MSKCC hópum eftir horfum

	Pembrolizumab + lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + lenvatinib samanborið við sunitinib
	Fjöldi sjúklinga	Fjöldi tilvika	Fjöldi sjúklinga	Fjöldi tilvika	
Lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) samkvæmt BICR*					PFS HR (95% CI)
Hagstæðar (horfur)	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Miðlungshagstæðar	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Slæmar	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Heildarlifun (OS)*					OS HR (95% CI)
Hagstæðar†	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Miðlungshagstæðar	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Slæmar	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

*Miðgildi eftirfylgni: 49,4 mánuðir (lok gagnasöfnunar – 31.júlí 2022)

KEYNOTE-B61: Opin II. stigs rannsókn með stökum armi

Frekari upplýsingar liggja fyrir úr opnu II. stigs rannsókninni KEYNOTE-B61 með stökum armi, þar sem pembrolizumab (400 mg á 6 vikna fresti) var notað ásamt lenvatinibi (20 mg einu sinni á sólarhring) sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein sem var langt gengið eða með meinvörpum og án vefjagerðar tærfrumkrabbameins (n=158), þ.m.t. 59% totuæxli, 18% litfæluæxli, 4% æxli með litningayfirfærslu, 1% mergæxli, 13% óflokkuð æxli og 6% önnur æxli. Hlutlæg svörunartíðni var 50,6% (95% CI: 42,6; 58,7) og miðgildi svörunarlengdar var 19,5 mánuðir (95% CI: 15,3; NR).

KEYNOTE-564: Samanburðarrannsókn með lyfleysu á viðbótarmeðferð eftir brotnám hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein

Verkun pembrolizumabs sem viðbótarmeðferð við nýrnafrumkrabbameini var rannsökuð í KEYNOTE-564 sem er fjölsetra, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu með 994 sjúklingum í aukinni hættu á endurkomu nýrnafrumkrabbameins, skilgreint sem meðalmikil eða mikil hættu, eða með M1 stöðu án vísbendinga um sjúkdóm (NED). Flokkur meðalmikillar hættu fól í sér: pT2 með 4. stigs eða sarkmeinslík einkenni; pT3, hvaða stig sem er án áhrifa á eitla (N0) eða án fjarmeinvarpa (M0). Flokkur mikillar hættu fól í sér: pT4, hvaða stig sem er með N0 og M0; hvaða pT sem er, hvaða stig sem er með áhrif á eitla og M0. Í M1 NED flokknum voru sjúklingar með meinvörpum sem höfðu gengist undir algjört brotnám frummeinsemda og meinvarpa. Sjúklingar þurftu að hafa gengist undir brotnám nýra að hluta til eða algjört brotnám (og algjört brotnám fastra, einangraðra, mjúkvefja meinvarpa hjá þátttakendum með M1 NED) með neikvæðar skurðbrúnir ≥ 4 vikum fyrir skimun. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein með tærfrumupátt var slembiraðað (1:1) og fengu pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti (n=496) eða lyfleysu (n=498) í allt að 1 ár þar til sjúkdómurinn kom aftur fram eða aukaverkanir urðu óásættanlegar. Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu meinvarpa (M0, M1 NED), og innan M0 hóps, var frekari lagskipting samkvæmt ECOG færniskori (0,1), og landsvæðum (Bandaríkin, utan Bandaríkjanna). Frá slembiröðun fóru sjúklingar í myndgreiningu á 12 vikna fresti fyrstu 2 árin og síðan á 16 vikna fresti frá ári 3 til 5 og síðan árlega á 24 vikna fresti.

Einkenni hjá þessum 994 sjúklingum við upphaf voru: miðgildi aldurs 60 ár (á bilinu: 25 til 84), 33% voru 65 ára eða eldri; 71% karlar og 85% með ECOG færniskor 0 og 15% ECOG færniskor 1. Niútfíu og fjögur prósent voru N0; 83% voru ekki með sarkmeinslík einkenni; 86% voru pT2 með 4. stigs eða sarkmeinslík einkenni eða pT3; 8% voru pT4 eða með áhrif á eitla; og 6% voru M1 NED. Eiginleikar við upphaf og lýðfræðilegir þættir voru yfirleitt sambærilegir hjá pembrolizumab hópnum og lyfleysuhópnum.

Aðalútkomumæling verkunar var lifun án sjúkdóms (DFS) samkvæmt mati rannsakanda. Lykil- aukaútkomumæling var heildarlifun. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til DFS og heildarlifunar hjá sjúklingum sem var slembiraðað í pembrolizumab hópinn samanborið við lyfleysu. Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu þar sem miðgildi eftirfylgni var 23,9 mánuðir, var DFS HR 0,68 (95% CI 0,53; 0,87; p-gildi = 0,0010). Niðurstöður verkunar með miðgildi eftirfylgni 55,8 mánuðir eru teknar saman í töflu 41 og myndum 36 og 37.

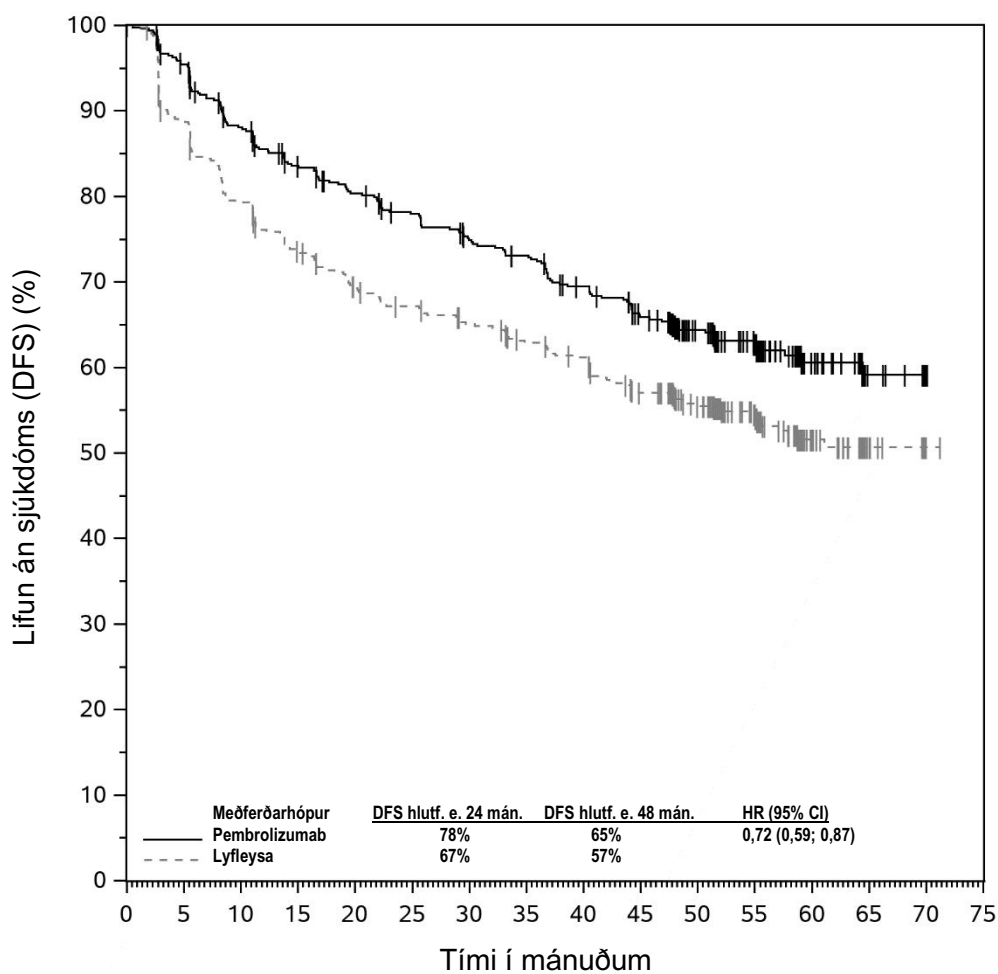
Tafla 41: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-564

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=496	Lyfleysa n=498
Lifun án sjúkdóms		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	174 (35%)	224 (45%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (54,9; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,72 (0,59; 0,87)	
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	55 (11%)	86 (17%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-gildi†	0,0024	

* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi
NR = náðist ekki

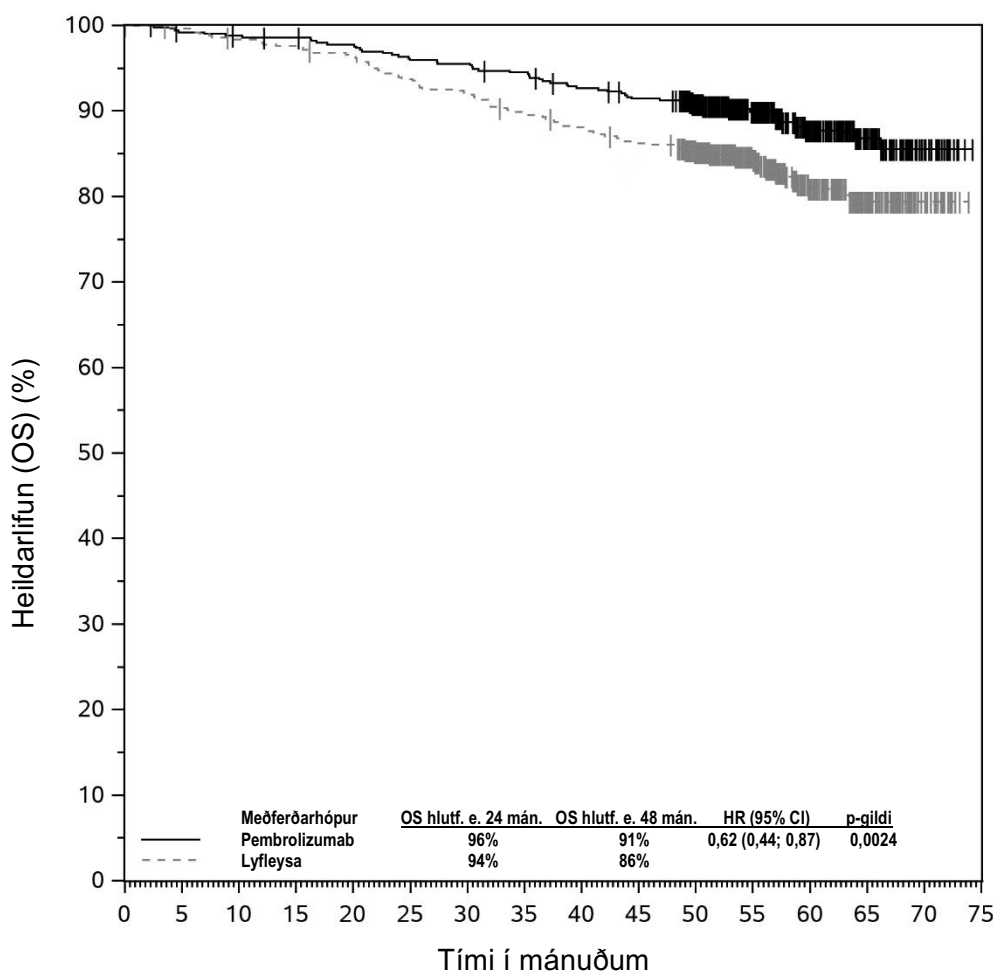
Mynd 36: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdóms eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-564 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu
 Pembrolizumab
 Lyfleysa

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

Mynd 37: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-564 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



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

MSI-H eða dMMR krabbamein

Krabbamein í ristli eða endaparmi

KEYNOTE-177: Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með MSI-H eða MMR-óvirkni sem hafa ekki fengið meðferð áður þegar um meinvörp er að ræða

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-177 sem er fjölsetra, slembuð, opin rannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum með MSI-H eða MMR-óvirkni. MSI eða MMR (mispörunarviðgerð (mismatch repair)) ástand æxlis var ákvarðað staðbundið með keðjuþjölliðun DNA (PCR (polymerase chain reaction)) eða IHC. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina.

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) og fengu pembrolizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti eða eftirfarandi krabbameinslyf í bláæð á 2 vikna fresti, samkvæmt vali rannsóknarlæknis:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin og fluorouracil (FU)) eða mFOLFOX6 ásamt annaðhvort bevacizumabi eða cetuximabi: Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (eða levoleucovorin 200 mg/m²) og FU 400 mg/m² stakan skammt á degi 1, síðan FU 2.400 mg/m² á 46-48 klst. Bevacizumab 5 mg/kg líkamsþyngdar á degi 1 eða cetuximab 400 mg/m² í fyrsta innrennsli, síðan 250 mg/m² vikulega.

- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin og FU) eða FOLFIRI ásamt annaðhvort bevacizumabi eða cetuximabi: Irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (eða levoleucovorin 200 mg/m²) og FU 400 mg/m² stakan skammt á degi 1, síðan FU 2.400 mg/m² á 46-48 klst. Bevacizumab 5 mg/kg líkamsþyngdar á degi 1 eða cetuximab 400 mg/m² í fyrsta innrennsli, síðan 250 mg/m² vikulega.

Meðferð með pembrolizumabi hélt áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt RECIST v1.1 ákvarðað af rannsóknalækni eða óásættanlegar eitruverkanir komu fram. Sjúklingar sem fengu pembrolizumab án þess að sjúkdómur ágerðist gátu haldið áfram meðferð í allt að 24 mánuði. Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti. Sjúklingar sem fengu krabbameinslyfjameðferð samkvæmt slembivali var boðið pembrolizumab þegar sjúkdómur ágerðist.

Alls var 307 sjúklingum slembiraðað og fengu pembrolizumab (n=153) eða krabbameinslyfjameðferð (n=154). Eiginleikar þessara sjúklinga við upphaf voru: miðgildi aldurs 63 ár (á bilinu: 24 til 93), 47% voru 65 ára eða eldri; 50% voru karlar; 75% hvítir og 16% asískir; 52% voru með ECOG færnis skor 0 og 48% með ECOG færnis skor 1. Staða stökkbreytinga: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Af 143 sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð fengu 56% mFOLFOX6 með eða án bevacizumabs eða cetuximabs og 44% fengu FOLFIRI með eða án bevacizumabs eða cetuximabs.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 og heildarlifun. Aukaútkomumæling verkunar var hlutlæg svörunartíðni (objective response rate (ORR)) og lengd svörunar. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,60; 95% CI 0,45, 0,80; p-gildi 0,0002) hjá sjúklingum sem slembiraðað var í pembrolizumabhópin samanborið við krabbameinslyfjameðferð við fyrirfram skilgreinda lokagreiningu fyrir lifun án sjúkdómsversnunar. Ekki var fyrir hendi tölfræðilega marktækur munur á pembrolizumabi og krabbameinslyfjameðferð í endanlegri greiningu á heildarlifun þar sem 60% af þeim sjúklingum sem samkvæmt slembivali höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð höfðu víxlað yfir og fengið and-PD-1/PD-L1 meðferðir þar með talið pembrolizumab. Í töflu 42 er yfirlit yfir lykilútkomumælingar og myndir 38 og 39 sýna Kaplan-Meier gróf fyrir uppfærða lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun byggt á lokagreiningunni þar sem miðgildi eftirfylgni er 38,1 mánuður (á bilinu: 0,2 til 58,7 mánuðir).

Tafla 42: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-177

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti n=153	Krabbameinslyfjameðferð n=154
Lifun án sjúkdómsversnunar*		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	86 (56%)	117 (76%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-gildi [‡]	0,0001	
OS[§]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	62 (41%)	78 (51%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-gildi [§]	0,0359	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR % (95% CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Algjör svörun	13%	4%
Hlutasvörun	32%	29%
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 24 mánuði [¶]	84%	34%

* Með viðbótar 12 mánaða eftirfylgni eftir fyrirfram skilgreinda lokagreiningu fyrir lifun án sjúkdómsversnunar

[†] Byggt á Cox aðhvarfslíkani

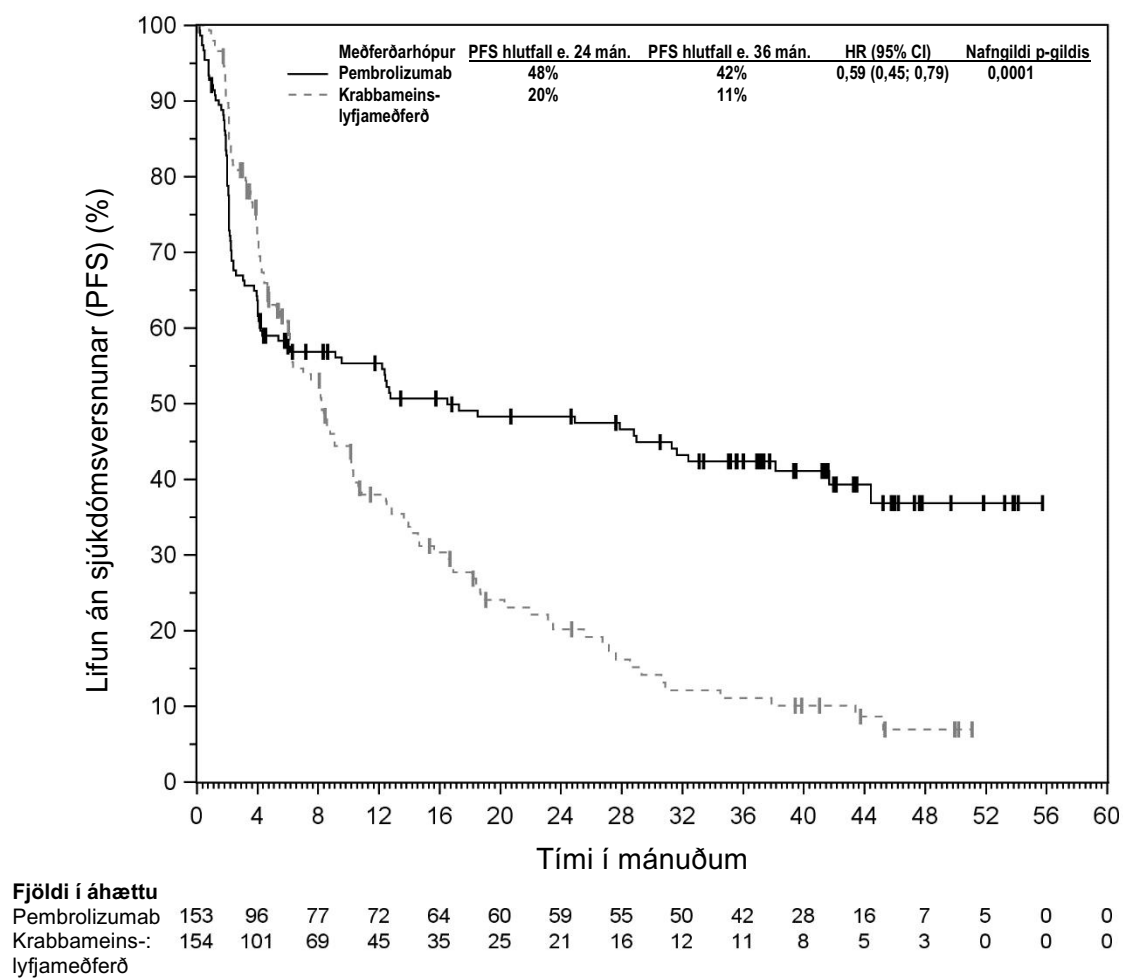
[‡] p-gildi er nafngildi

[§] Ekki tölfraðilega marktækt eftir aðlögun fyrir margfaldan samanburð

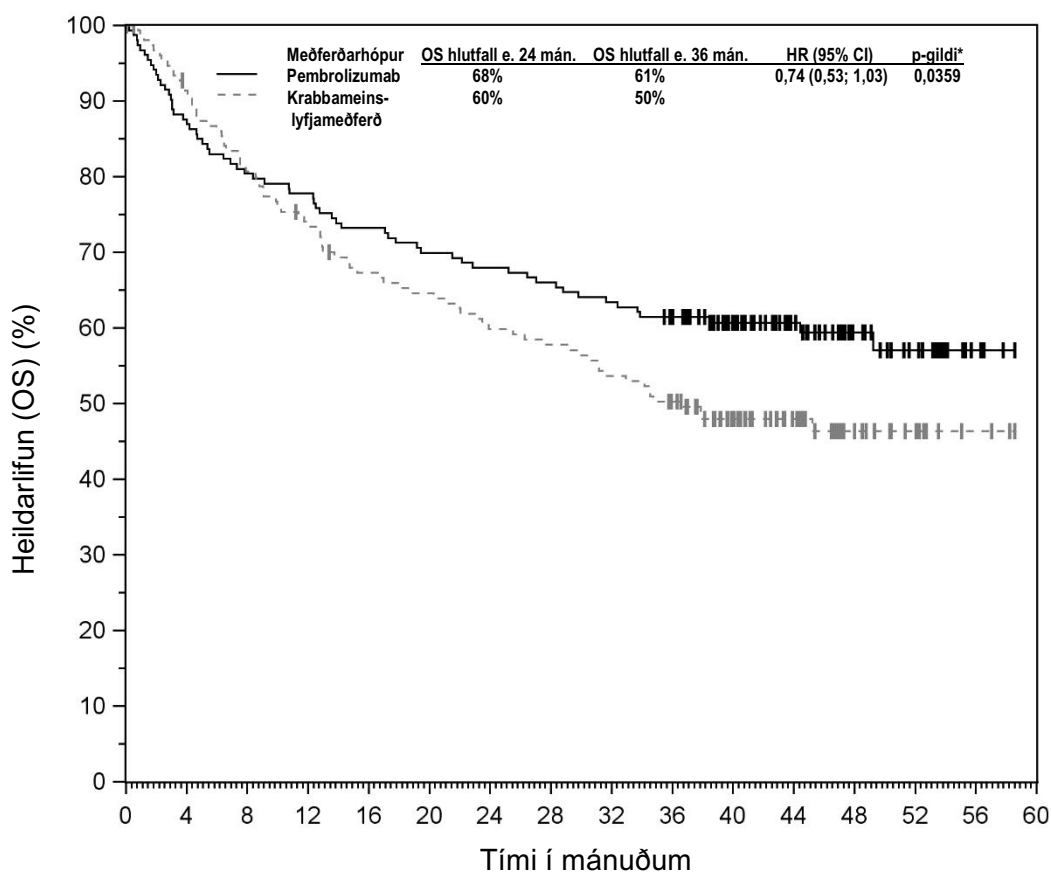
[¶] Byggt á Kaplan-Meier mati

NR = ekki náð

Mynd 38: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-177 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 39: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-177 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu

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

* Ekki tölfraðilega marktækt eftir aðlögun fyrir margfaldan samanburð

KEYNOTE-164: Opin rannsókn hjá sjúklingum með MSI-H eða dMMR krabbamein í ristli eða endaparmi, óskurðtækt eða með meinvörpum, sem hafa fengið meðferð áður

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð í KEYNOTE-164 sem er fjölsetra, óslembuð, opin, fjölhópa 2. stigs rannsókn með sjúklingum með MSI-H eða dMMR krabbamein í ristli eða endaparmi, óskurðtækt eða með meinvörpum, sem ágerðist eftir fyrri meðferð sem byggist á flúorópýrímidíni í samsetningu með irinotecani og/eða oxaliplatíni.

Sjúklingar fengu 200 mg pembrolizumab á 3 vikna fresti þar til óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða sjúkdómur ágerðist. Klínískt stöðugir sjúklingar með fyrstu vísbendingar um sjúkdómsversnun fengu að halda meðferð áfram þar til sjúkdómsversnun hafði verið staðfest. Sjúklingar án sjúkdómsversnunar fengu meðferð í allt að 24 mánuði (allt að 35 lotur). Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti.

Upphafseinkenni hjá 124 sjúklingum sem skráðir voru í KEYNOTE-164 voru: miðgildi aldurs 56 ár (35% voru 65 ára eða eldri); 56% voru karlar; 68% hvítir, 27% asískir; 41% voru með ECOG færnis skor 0 og 59% með ECOG færnis skor 1. Tólf prósent sjúklinga voru með BRAF stökkbreytingar og 36% voru með RAS stökkbreytingar; hjá 39% var staða BRAF óviss og hjá 34% var staða RAS óviss. Níutíu og sjö prósent sjúklinga voru með M1 sjúkdóm og 3% með M0 sjúkdóm (staðbundinn, langt genginn, óskurðtækur). Sjöttíu og sex prósent sjúklinga höfðu áður fengið 2 eða fleiri mismunandi meðferðir.

Aðalútkomumælingar verkunar voru hlutlæg svörunartíðni metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Aukaútkomumælingar verkunar voru lengd svörunar, lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun.

Miðgildi eftirfylgni í mánuðum var 37,3 (á bilinu: 0,1 til 65,2). Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 43.

Tafla 43: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-164

Endapunktur	n=124
Hlutlæg svörunartíðni*	
ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)
Algjör svörun	10%
Hlutasvörun	24%
Lengd svörunar*	
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	NR (4,4; 58,5+)
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 36 mánuði [#]	92%

* Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

+ Gefur til kynna að enginn virkur sjúkdómur sé til staðar við síðasta sjúkdómsmat
NR = ekki náð

Hlutlæg svörun kom fram óháð BRAF eða RAS stökkbreytingum.

Krabbamein sem ekki er í ristli eða endaparmi

KEYNOTE-158: Opin rannsókn hjá sjúklingum með MSI-H eða dMMR krabbamein í legslímu, maga, smáþörmum eða í gallvegi, óskurðtækt eða með meinvörpum, sem höfðu fengið meðferð áður

Verkun pembrolizumabs var rannsökuð hjá 377 sjúklingum með MSI-H eða dMMR æxli, önnur en í ristli eða endaparmi, óskurðtækt eða með meinvörpum í fjölsetra, óslembaðri, opinni 2. stigs rannsókn (KEYNOTE-158) hjá sjúklingum með krabbamein í legslímu, maga, smáþörmum eða gallvegi. MSI-eða MMR-staða æxla var ákvörðuð fyrirfram, MSI æxli með keðjuþjöliliðun DNA (PCR) og MMR æxli með mótefnalitun vefja (IHC).

Sjúklingar fengu 200 mg pembrolizumab á 3 vikna fresti þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómur ágerðist. Klínískt stöðugir sjúklingar með fyrstu vísbendingar um sjúkdómsversnun fengu að halda meðferð áfram þar til sjúkdómsversnun hafði verið staðfest. Sjúklingar án sjúkdómsversnunar fengu meðferð í allt að 24 mánuði (allt að 35 lotur). Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti fyrsta árið, síðan á 12 vikna fresti.

Upphafseinkenni hjá 83 sjúklingum með legslímukrabbamein voru: miðgildi aldurs 64 ár (á bilinu: 42 til 86), 46% 65 ára eða eldri; 84% voru hvítir, 6% asískir og 4% svartir; og ECOG færnis skor 0 (46%) og 1 (54%). Niútiú og átta prósent sjúklinga voru með M1 sjúkdóm og 2% með M0 sjúkdóm. Fjörutíu og sjö prósent sjúklinganna höfðu áður fengið 2 eða fleiri mismunandi meðferðir.

Upphafseinkenni hjá 67 sjúklingi með magakrabbamein voru: miðgildi aldurs 68 ár (á bilinu: 41 til 89); 61% 65 ára eða eldri; 64% voru karlar, 61% hvítir, 25% asískir; og ECOG færnis skor 0 (43%) og 1 (57%). Allir sjúklingarnir voru með M1 sjúkdóm. Fjörutíu og fimm prósent sjúklinganna höfðu áður fengið 2 eða fleiri mismunandi meðferðir.

Upphafseinkenni 33 sjúklinga með krabbamein í smáþörmum voru: miðgildi aldurs 60 ár (á bilinu: 21 til 78); 39% 65 ára eða eldri; 58% voru karlar, 85% hvítir, 9% asískir; og ECOG færnis skor 0 (52%) og 1 (48%). Niútiú og sjö prósent sjúklinga voru með M1 sjúkdóm og 3% M0 sjúkdóm. Þrjátíu og þrjú prósent sjúklinga höfðu áður fengið 2 eða fleiri mismunandi meðferðir. Allir sjúklingarnir voru með kirtilkrabbamein samkvæmt vefjagerð æxlis.

Upphafseinkenni 22 sjúklinga með krabbamein í gallvegi voru: miðgildi aldurs 61 ár (á bilinu: 40 til 77); 41% voru 65 ára eða eldri; 73% voru karlar, 91% hvítir, 9% asískir; ECOG færnis skor 0 (45%) og 1 (55%); og 82% voru með M1 sjúkdóm og 18% með M0 sjúkdóm. Fjörutíu og eitt prósent sjúklinganna höfðu áður fengið 2 eða fleiri mismunandi meðferðir.

Aðalútkomumælingar verkunar voru hlutlæg svörunartíðni metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Aukaútkomumæling verkunar var lengd svörunar, lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun. Miðgildi eftirfylgni í mánuðum var 53,5 (á bilinu: 1,5 til 99,4) fyrir legslímukrabbamein, 12,9 (á bilinu: 1,0 til 102,6) fyrir magakrabbamein, 39,4 (á bilinu 4,2 til 103,0) fyrir krabbamein í smáþörmum og 19,4 (á bilinu: 1,1 til 97,1) fyrir krabbamein í gallvegi. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 44.

Tafla 44: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-158

Endapunktur	Legslíma n=83	Magi [¶] n=65	Smáþarmar [¶] n=32	Gallvegur n=22
Hlutlæg svörunartíðni*				
ORR % (95% CI)	52% (40,6; 62,9)	40% (28,0; 52,9)	63% (43,7; 78,9)	45% (24,4; 67,8)
Algjör svörun	18%	18%	19%	14%
Hlutasvörun	34%	22%	44%	32%
Lengd svörunar*				
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	NR (2,9; 91,9+)	NR (1,9+; 96,1+)	NR (3,7+; 91,4+)	NR (6,2; 92,1+)
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 12 mánuði [#]	86%	88%	87%	90%
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 60 mánuði [#]	64%	72%	72%	50%

* Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

+ Gefur til kynna að enginn virkur sjúkdómur sé til staðar við síðasta sjúkdómsmat

NR = ekki náð

[¶] Greiningarþýði m.t.t. verkunar samanstendur af þátttakendum sem voru skráðir í þýðið sem innihélt „Alla þátttakendur sem fengu meðferð“ (APaT) a.m.k. 26 vikum fyrir lok gagnasöfnunar

Krabbamein í vélinda

KEYNOTE-590: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með krabbamein í vélinda sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð var rannsökuð í KEYNOTE-590, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með krabbamein í vélinda sem er staðbundið langt gengið, óskurðtækt eða með meinvörpum eða krabbamein á mótum maga og vélinda (Siewert tegund I). Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm, sjúkdóm sem krefst ónæmisbælingar eða sjúklingar með þekkt HER2 jákvætt kirtilkrabbamein á mótum vélinda og maga voru útilokaðir úr rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir vefjagerð æxlis (flöguþekjukrabbamein samanborið við kirtilkrabbamein), landsvæðum (Asía samanborið við önnur landsvæði) og ECOG færnisforði (0 eða 1).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan af eftirfarandi meðferðarhópum:

- Pembrolizumab 200 mg á degi 1 í hverri þriggja vikna lotu ásamt cisplatíni 80 mg/m² í bláæð á degi 1 í hverri þriggja vikna lotu í allt að sex lotur og 5-FU 800 mg/m² í bláæð á sólarhring á degi 1 til 5 í hverri þriggja vikna lotu eða samkvæmt hefðbundum starfsháttum við gjöf 5-FU.
- Lyfleysa á degi 1 í hverri þriggja vikna lotu ásamt cisplatíni 80 mg/m² í bláæð á degi 1 í hverri þriggja vikna lotu í allt að sex lotur og 5-FU 800 mg/m² í bláæð á sólarhring á degi 1 til 5 í hverri þriggja vikna lotu eða samkvæmt hefðbundum starfsháttum við gjöf 5-FU.

Meðferð með pembrolizumabi eða krabbameinslyfjameðferð hélt áfram þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómurinn ágerðist eða að hámarki í 24 mánuði. Sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pembrolizumab var leyft að halda áfram eftir að sjúkdómur ágerðist fyrst samkvæmt RECIST v1.1 ef þeir voru klínískt stöðugir, þar til fyrsta vísbending samkvæmt myndgreiningu um að sjúkdómur væri að versna var staðfest að minnsta kosti 4 vikum síðar með annarri myndatöku. Ástand æxlis var metið á 9 vikna fresti.

Af 749 sjúklingum í KEYNOTE-590, höfðu 383 (51%) æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 10 byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi. Einkenni þessara 383 sjúklinga við upphaf rannsóknar voru: miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu: 28 til 89), 41% voru 65 ára eða eldri; 82% karlar; 34% hvítir og 56% asískir; 43% með ECOG færnis skor 0 og 57% með ECOG færnis skor 1. Níutíu og þrjú prósent voru með M1 sjúkdóm. Sjötíu og fimm prósent var með flöguþekjukrabbamein sem vefjagerð æxlis og 25% var með kirtilkrabbamein.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun (OS) og lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) metið af rannsakanda samkvæmt RECIST 1.1 samkvæmt vefjagerð flöguþekjukrabbameins, CPS ≥ 10 , og hjá öllum sjúklingum. Rannsóknin sýnir tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar hjá öllum fyrirframskilgreindum þátttakendum í rannsókninni. Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað til að fá pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð, samanborið við krabbameinslyfjameðferð var hættuhlutfall heildarlifunar 0,73 (95% CI 0,62-0,86) og hættuhlutfall lifunar án sjúkdómsversnunar var 0,65 (95% CI 0,55-0,76). Aukaútkomumælingar verkunar voru hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lengd svörunar, metið af rannsakanda samkvæmt RECIST 1.1. Í töflu 45 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar úr fyrirframskilgreindri greiningu hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 10 í KEYNOTE-590 sem var gerð með 13,5 mánaða eftirfylgni (miðgildi) (á bilinu: 0,5 til 32,7 mánuðir). Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun og fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eru sýnd á myndum 40 og 41.

Tafla 45: Niðurstöður verkunar fyrir pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð í KEYNOTE-590 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10)

Endapunktur	pembrolizumab cisplatin krabbameinslyfjameðferð 5-FU n=186	Hefðbundin meðferð* n=197
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mánuðir, miðgildi [†] (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Hættuhlutfall [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-gildi [§]	< 0,0001	
Lifun án sjúkdómsversnunar [¶]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mánuðir, miðgildi [†] (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Hættuhlutfall [‡] (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-gildi [§]	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni [¶]		
ORR [§] % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Algjör svörun	5,9%	2,5%
Hlutasvörun	45,2%	24,4%
p-gildi [#]	< 0,0001	
Lengd svörunar ^{¶,b}		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir [†]	80,2%	47,7%
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir [†]	43,7%	23,2%
% með lengd svörunar ≥ 18 mánuðir [†]	33,4%	10,4%

* Cisplatin og 5-FU

[†] Byggt á Kaplan-Meier mati

[‡] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[§] Einhliða p-gildi byggt á log-röðunar prófi lagskipt eftir landsvæðum (Asía samanborið við aðra heimshluta) og vefjagerð æxlis (kirtilkrabbamein samanborið við flöguþekjukrabbamein) og ECOG færniskori (0 eða 1)

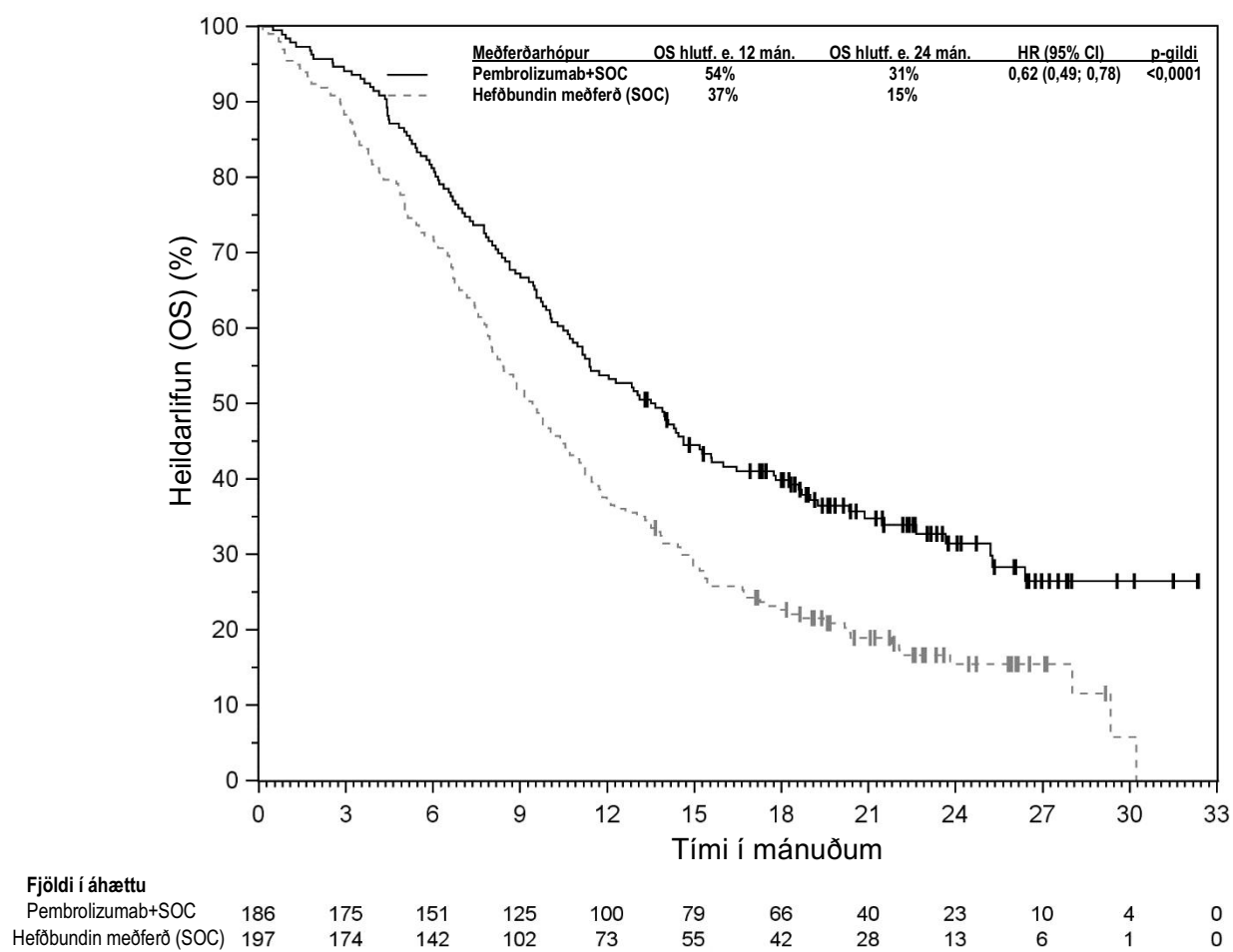
[¶] Metið af rannsakanda samkvæmt RECIST 1.1

[#] Einhliða p-gildi fyrir prófun. H0: munur í % = 0 samanborið við H1: munur í % > 0

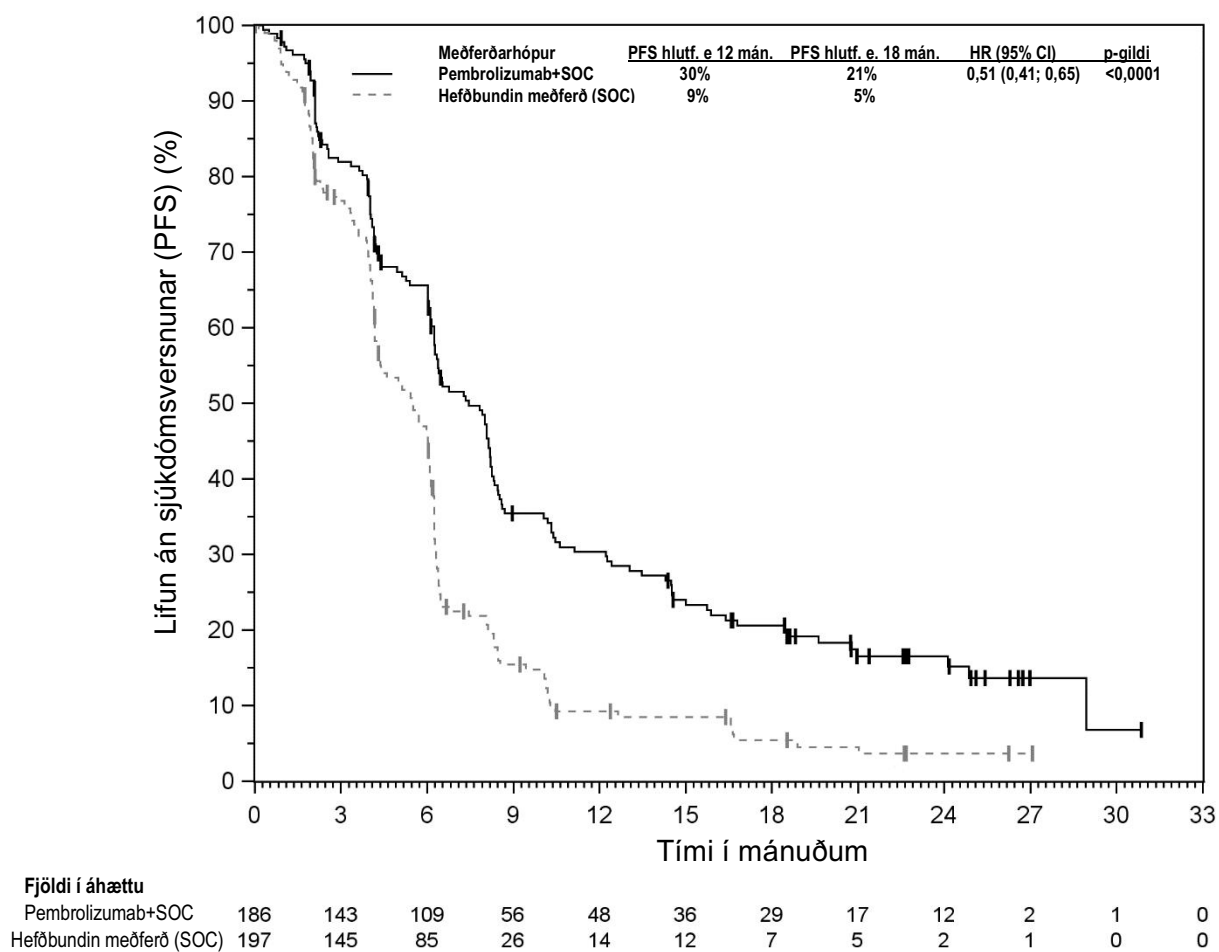
^b Besta hlutlæga svörun sem staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

Alls voru 32 sjúklingar ≥ 75 ára með PD-L1 CPS ≥ 10 skráðir í KEYNOTE-590 (18 sem fengu samsetta meðferð með pembrolizumabi og 14 í samanburðarhópnum). Upplýsingar um verkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð eru of takmarkaðar hjá þessum sjúklingahópi.

Mynd 40: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhóp í KEYNOTE-590 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10)



Mynd 41: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar eftir meðferðarhóp í KEYNOTE-590 með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10)



Þríneikvætt brjóstakrabbamein

KEYNOTE-522: Samanburðarrannsókn á formeðferð og viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið, bólgumyndandi eða þríneikvætt brjóstakrabbamein á frumstigi með mikla hættu á endurkomu

Verkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð sem formeðferð og síðar viðbótarmeðferð sem einlyfjameðferð eftir skurðaðgerð var rannsökuð í slembuðu, tvíblindu, fjölsetra samanburðarrannsókninni með lyfleysu, KEYNOTE-522. Í tilfellum sem það átti við fengu sjúklingar geislameðferð sem viðbótarmeðferð, áður eða samhliða viðbótarmeðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu. Lykilviðmið fyrir þátttöku í rannsókninni var staðbundið langt gengið, bólgumyndandi eða þríneikvætt brjóstakrabbamein á frumstigi með mikla hættu á endurkomu (stærð æxlis > 1 cm en ≤ 2 cm í þvermál með áhrif á eitla eða stærð æxlis > 2 cm í þvermál óháð áhrifum á eitla), óháð PD-L1 tjáningu æxlis. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm sem þarfnast altækrar meðferðar innan 2 ára fyrir meðferð eða sjúkdóm sem þarfnast ónæmisbælandi meðferðar voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Slembiröðunin var lagskipt eftir ástandi eitla (jákvætt á móti neikvæðu), stærð æxlis (T1/T2 á móti T3/T4) og vali á carboplatini (skammtur á 3 vikna fresti á móti vikulegum skammti). Sjúklingum var slembiraðað (2:1) til að fá annaðhvort pembrolizumab eða lyfleysu með innrennsli í bláæð:

- Fjórar lotur af formeðferð með pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti eða lyfleysu á degi 1 í lotu 1-4 meðferðaráætlunarinnar ásamt:
 - Carboplatin
 - AUC 5 mg/ml/mín. á 3 vikna fresti á degi 1 í lotum 1-4 meðferðaráætlunarinnar
eða AUC 1,5 mg/ml/mín. vikulega á degi 1, 8 og 15 í lotum 1-4 meðferðaráætlunarinnar **og**
 - Paclitaxel 80 mg/m² vikulega á degi 1, 8 og 15 í lotum 1-4 meðferðaráætlunarinnar
- Fylgt eftir með fjórum viðbótarlotum af formeðferð með pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti eða lyfleysu á degi 1 í lotum 5-8 meðferðaráætlunarinnar ásamt:
 - Doxorubicin 60 mg/m² **eða** epirubicin 90 mg/m² á 3 vikna fresti á degi 1 í lotum 5-8 meðferðaráætlunarinnar **og**
 - Cyclophosphamid 600 mg/m² á 3 vikna fresti á degi 1 í lotum 5-8 meðferðaráætlunarinnar
- Skurðaðgerð var fylgt eftir með 9 lotum af viðbótarmeðferð af pembrolizumabi 200 mg á 3 vikna fresti eða lyfleysu.

Meðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu var viðhaldið til lok meðferðar (17 lotur), versnunar sjúkdóms sem útilokar lækningu skurðaðgerð, sjúkdómur tekur sig upp aftur meðan á viðbótarmeðferð stendur eða óásætlanlegar eiturvekunar.

Samtals var 1.174 sjúklingum slembiraðað. Einkenni rannsóknarþýðisins voru: miðgildi aldurs var 49 ár (bil: 22 til 80); 11% 65 ára eða eldri; 99,9% konur; 64% hvítir; 20% asískir, 5% svartir og 2% af uppruna frumbyggja Ameríku eða Alaska (American Indian eða Alaska Native); ECOG færnis skor 0 (87%) og 1 (13%); 56% á forbreytingaskeiði og 44% eftir breytingaskeiði; 7% með frumkomið æxli 1 (T1), 68% T2, 19% T3 og 7% T4; 49% með áhrif á eitla 0 (N0), 40% N1, 11% N2 og 0,2% N3; 1,4% sjúklinga voru með bólgumyndandi brjóstakrabbamein; 75% sjúklinga voru á stigi II og 25% á stigi III.

Aðalniðurstöður verkunar voru tvíþættar, meinafræðilegt heildarsvörunarhlutfall (pCR hlutfall) og lifun án tilvika. Meinafræðileg heildarsvörun var skilgreind sem fjarvera ífarandi krabbameins í brjósti og eitlum (ypT0/Tis ypN0) samkvæmt blinduðu mati meinafræðings á staðnum við lækningu skurðaðgerð. Lifun án tilvika var skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að fyrsta tilviki einhverra eftirtalinna atvika: versnun sjúkdóms sem útilokar lækningu skurðaðgerð, staðbundin endurkoma sjúkdóms eða endurkoma á nýjum stað, nýtt frumkomið krabbamein eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er. Aukaútkomumæling verkunar var heildarlifun.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til munar á meinafræðilegu heildarsvörunarhlutfalli í fyrirframskilgreindu aðalgreiningunni (n=602), þar sem meinafræðilegt heildarsvörunarhlutfall var 64,8% (95% CI: 59,9%, 69,5%) hjá hópnum sem fékk pembrolizumab og 51,2% (95% CI: 44,1%, 58,3%) hjá lyfleysuhópnum, með mun milli meðferða 13,6 % (95% CI: 5,4%, 21,8%; p-gildi 0,00055). Rannsóknin sýndi einnig fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til lifunar án tilvika í fyrirframskilgreindu milligreiningunni (miðgildi eftirfylgni hjá öllum sjúklingum var 37,8 mánuðir (bil: 2,7-48,0 mánuðir), hættuhlutfall = 0,63 (95% CI: 0,48, 0,82; p-gildi 0,00031)). Við miðgildi eftirfylgni hjá öllum sjúklingum í 73,1 mánuð (bil: 2,7-83,9 mánuðir), sýndi rannsóknin einnig fram á tölfræðilega marktækan bata með tilliti til heildarlifunar.

Niðurstöður úr fyrirframskilgreindu endanlegu greiningunni á meinafræðilegri heildarsvörun (n=1002) og lykilútkomumælingum verkunar úr fyrirframskilgreindu milligreiningunni á lifun án tilvika og heildarlifun við miðgildi eftirfylgni hjá öllum sjúklingum í 73,1 mánuð (bil: 2,7-83,9 mánuðir), eru teknar saman í töflu 46. Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án tilvika og heildarlifun eru sýnd á myndum 42 og 43.

Tafla 46: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-522

Endapunktur	Pembrolizumab með krabbameinslyfjameðferð / pembrolizumab	Lyfleysa með krabbameinslyfjameðferð / lyfleysa
Meinafræðileg heildarsvörun (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Fjöldi sjúklinga með meinafræðilega heildarsvörun	428	182
Meinafræðilegt heildarsvörunarhlutfall (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Munur milli meðferða (%), mat (95% CI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-gildi‡	0,00221	
Lifun án tilvika	n=784	n=390
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	159 (20,3%)	114 (29,2%)
Hættuhlutfall (95% CI)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
Heildarlifun^p	n=784	n=390
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	115 (14,7%)	85 (21,8%)
Hættuhlutfall (95% CI)¶	0,66 (0,50; 0,87)	
p-gildi [#]	0,00150	

* Byggt á fyrirframskilgreindri endanlegri greiningu á meinafræðilegri heildarsvörun (samanborið við marktæktarkröfu 0,0028)

† Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen lagskipt eftir ástandi eitla, stærð æxlis og carboplatini samkvæmt vali

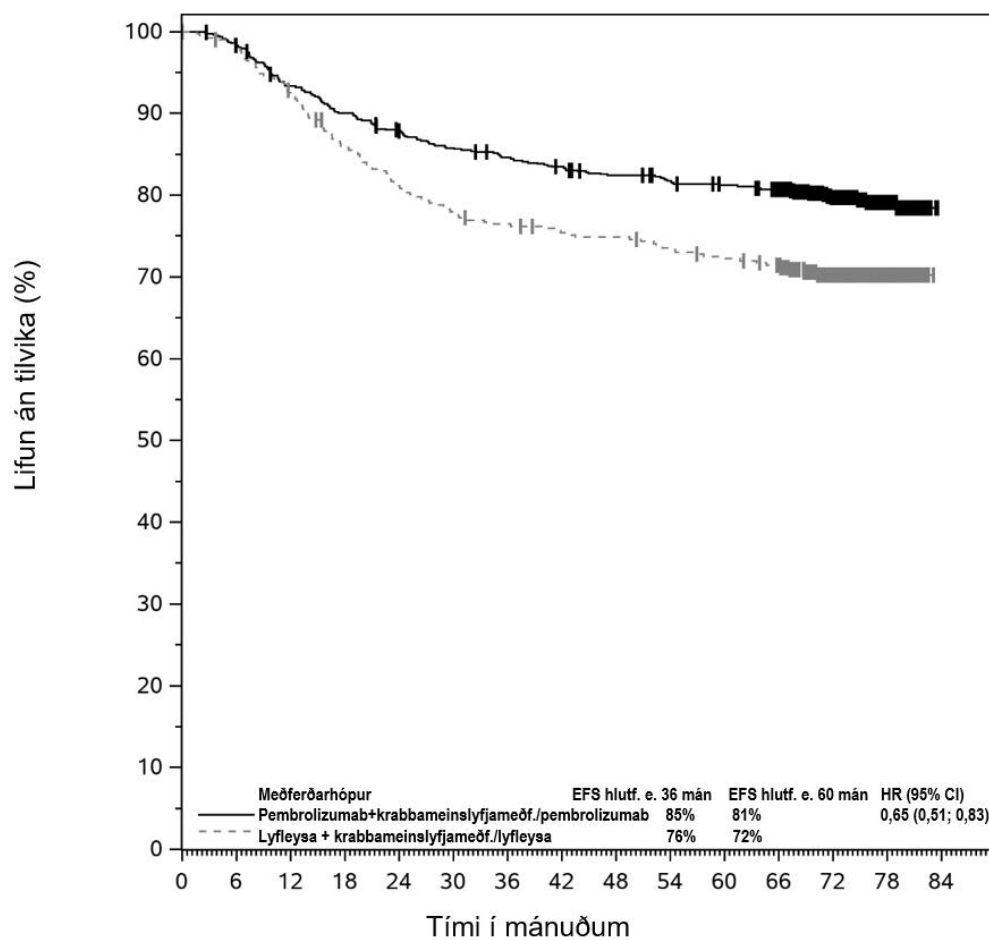
‡ Einhliða p-gildi fyrir prófun. H0: munur í % = 0 samanborið við H1: munur í % > 0

¶ Byggt á Cox aðhvarfslíkani var Efron-aðferðin notuð við jöfn atvik (tie handling) þar sem meðferð var skýribreyta lagskipt eftir ástandi eitla, stærð æxlis og carboplatini samkvæmt vali

^p Byggt á fyrirframskilgreindri milligreiningu á heildarlifun (samanborið við marktæktarkröfu 0,00503)

[#] Einhliða p-gildi byggt á log-röðunar prófi lagskipt eftir ástandi eitla, stærð æxlis og carboplatini samkvæmt vali

Mynd 42: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án tilvika eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-522 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu

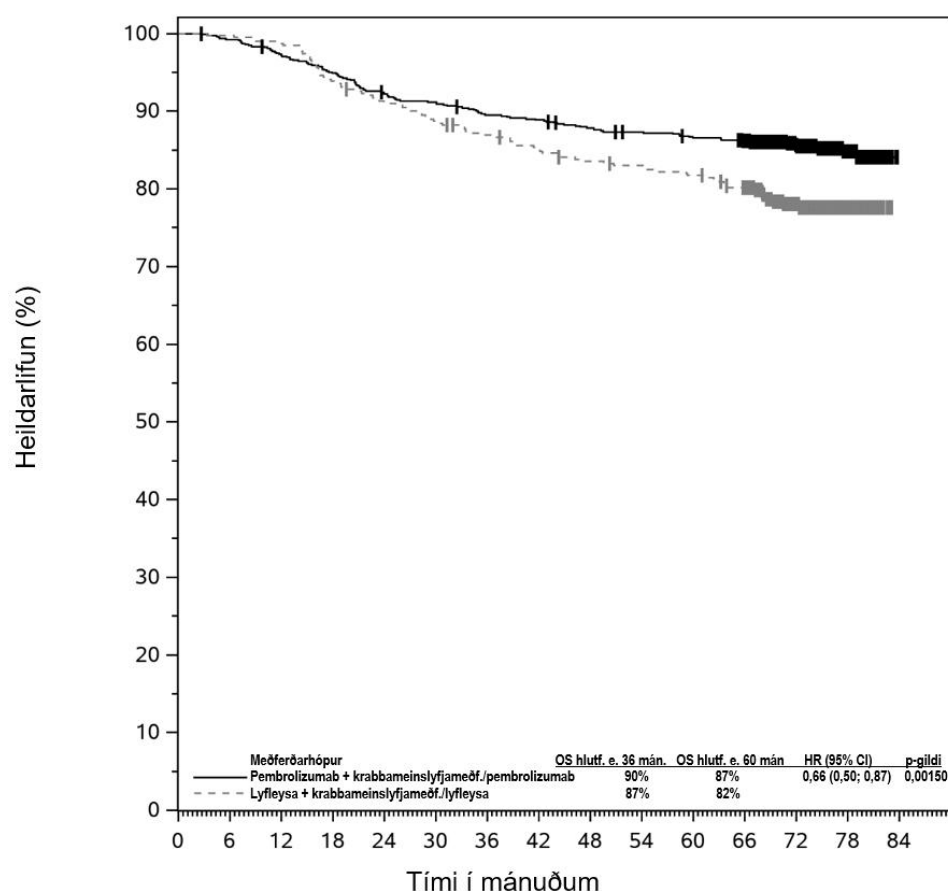
Pembrolizumab +

krabbameinslyfjameðf./pembrolizumab

Lyfleysa + krabbameinslyfjameðf./lyfleysa

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

Mynd 43: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-522 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu

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

KEYNOTE-355: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með þríneikvætt brjóstakrabbamein sem ekki hafa áður fengið meðferð við meinvörpum

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með paclitaxeli, nab-paclitaxeli eða gemcitabini og carboplatini var rannsökuð í KEYNOTE-355, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu. Lykilviðmið fyrir þátttöku í rannsókninni voru þríneikvætt brjóstakrabbamein sem var staðbundið, endurkomið og óskurðtækt eða með meinvörpum, óháð PD-L1 æxlistjáningu og engin fyrri krabbameinslyfjameðferð eftir að sjúkdómur var langt genginn. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar innan 2 ára fyrir meðferðina eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir. Slembiröðun var lagskipt eftir krabbameinslyfjameðferð (paclitaxel eða nab-paclitaxel samanborið við gemcitabin og carboplatin), PD-L1 æxlistjáningu (CPS $\geq$ 1 eða CPS < 1) og fyrri meðferð með krabbameinslyfjum úr sama flokki sem formeðferð (já eða nei). Sjúklingum var slembiraðað (2:1) og fengu aðra hvora eftirfarandi meðferða með innrennsli í bláæð:

- Pembrolizumab 200 mg á degi 1 á 3 vikna fresti ásamt nab-paclitaxeli 100 mg/m² á degi 1, 8 og 15 á 28 daga fresti eða paclitaxel 90 mg/m² á degi 1, 8 og 15 á 28 daga fresti eða gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC 2 mg/ml/mín. á degi 1 og 8 á 21 dags fresti.
- Lyfleysa á degi 1 á 3 vikna fresti ásamt nab-paclitaxeli 100 mg/m² á degi 1, 8 og 15 á 28 daga fresti eða paclitaxel 90 mg/m² á degi 1, 8 og 15 á 28 daga fresti eða gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC 2 mg/ml/mín. á degi 1 og 8 á 21 dags fresti.

Meðferð með pembrolizumabi eða lyfleysu, hvort tveggja ásamt krabbameinslyfjameðferð, var haldið áfram þar til sjúkdómsversnun varð samkvæmt RECIST 1.1 að mati rannsóknarlæknisins, fram komu

óásættanlegar eiturveirverkanir eða að hámarki í 24 mánuði. Hægt var að halda áfram krabbameinslyfjameðferð á hefðbundinn hátt. Gjöf pembrolizumabs var leyfð fram yfir RECIST skilgreinda sjúkdómsversnun ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og rannsóknarlæknir taldi að klínískur ávinningur væri af meðferðinni. Ástand æxlis var metið í viku 8, 16, og 24, síðan á 9 vikna fresti fyrsta árið og eftir það á 12 vikna fresti.

Af 847 slembiröðuðum sjúklingum í KEYNOTE-355 voru 636 (75%) með æxli sem tjáðu PD-L1 með $\text{CPS} \geq 1$ og 323 (38%) voru með æxli sem tjáðu PD-L1 með $\text{CPS} \geq 10$ byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ prófi. Einkenni þessara 323 sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 með $\text{CPS} \geq 10$ við upphaf rannsóknar voru: miðgildi aldurs 53 ár (á bilinu: 22 til 83); 20% 65 ára og eldri; 100% konur; 69% hvítir, 20% asískir og 5% svartir; ECOG færnikor 0 (61%) og 1 (39%); 67% höfðu gengið í gegnum tíðahvörf; 3% voru með sögu um meinvörp í heila og 20% höfðu átt sjúkdómslaust tímabil sem var < 12 mánuðir.

Aðalniðurstöður verkunar voru tvíþættar, lifun án sjúkdómsversnunar metið með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 og heildarlifun. Aukaniðurstöður verkunar voru ORR og lengd svörunar metin með BICR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Við fyrirfram tilgreinda milligreiningu sýndi rannsóknin tölfraðilega marktæka breytingu til batnaðar fyrir lifun án sjúkdómsversnunar (HR 0,65; 95% CI 0,49; 0,86; p-gildi 0,0012) og fyrir heildarlifun við endanlega greiningu hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 með $\text{CPS} \geq 10$ hjá hópnum sem var slembiraðað til að fá pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð. Í töflu 47 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar og myndir 44 og 45 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun, byggt á endanlegri greiningu þar sem miðgildistími eftirfylgni var 20,2 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 53,1 mánuðir) hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 með $\text{CPS} \geq 10$.

Tafla 47: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-355 hjá sjúklingum með CPS ≥ 10

Endapunktur	Pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð* n=220	Lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð* n=103
Lifun án sjúkdómsversnunar[†]		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	144 (65%)	81 (79%)
Hættuhlutfall [‡] (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-gildi [§]	0,0018	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	155 (70%)	84 (82%)
Hættuhlutfall [‡] (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-gildi [¶]	0,0093	
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Hlutlæg svörunartíðni[†]		
ORR % (95% CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Algjör svörun	17%	14%
Hlutasvörun	35%	27%
Lengd svörunar[†]		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir [#]	82%	60%
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir [#]	56%	38%

* Krabbameinslyfjameðferð: paclitaxel, nab-paclitaxel eða gemcitabin og carboplatin

[†] Metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1

[‡] Byggt á Cox aðhvarfslíkani og var Efron-aðferðin notuð við jöfn atvik (tie handling) þar sem meðferð var skýribreyta lagskipt eftir krabbameinslyfjameðferð í rannsókninni (taxan samanborið við gemcitabin og carboplatin) og fyrri meðferð með krabbameinslyfjum úr sama flokki sem formeðferð (já eða nei)

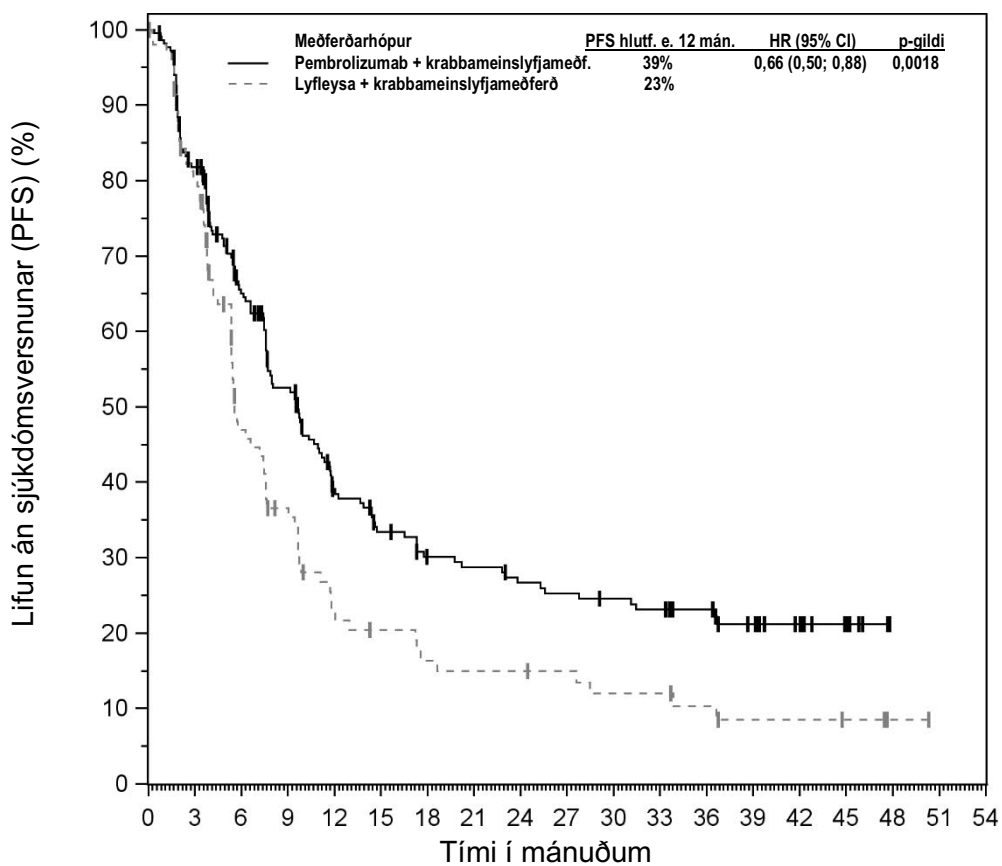
[§] Reiknað p-gildi byggt á log-röðunar prófi lagskiptu eftir krabbameinslyfjameðferð í rannsókninni (taxan samanborið við gemcitabin og carboplatin) og fyrri meðferð með krabbameinslyfjum úr sama flokki sem formeðferð (já eða nei). Við fyrirfram tilgreinda milligreiningu fyrir lifun án versunar (miðgildistími eftirfylgni var 19,2 mánuðir) var tölfræðilega marktækum yfirburðum náð fyrir lifun án sjúkdómsversnunar þegar pembrolizumab/krabbameinslyfjameðferð var borin saman við lyfleysu/krabbameinslyfjameðferð p-gildi 0,0012

[¶] Einhliða p-gildi byggt á log-röðunar prófi lagskiptu eftir krabbameinslyfjameðferð í rannsókninni (taxan samanborið við gemcitabin og carboplatin) og fyrri meðferð með krabbameinslyfjum úr sama flokki sem formeðferð (já eða nei). Niðurstöður varðandi heildarlifun náðu skilgreindum virknimörkum sem voru 0,0113 fyrir tölfræðilega marktækni

[#] Samkvæmt matsaðferð (Kaplan-Meier) fyrir aðlöguð gögn (censored data)

+ Gefur til kynna að enginn virkur sjúkdómur sé til staðar við síðasta sjúkdómsmat

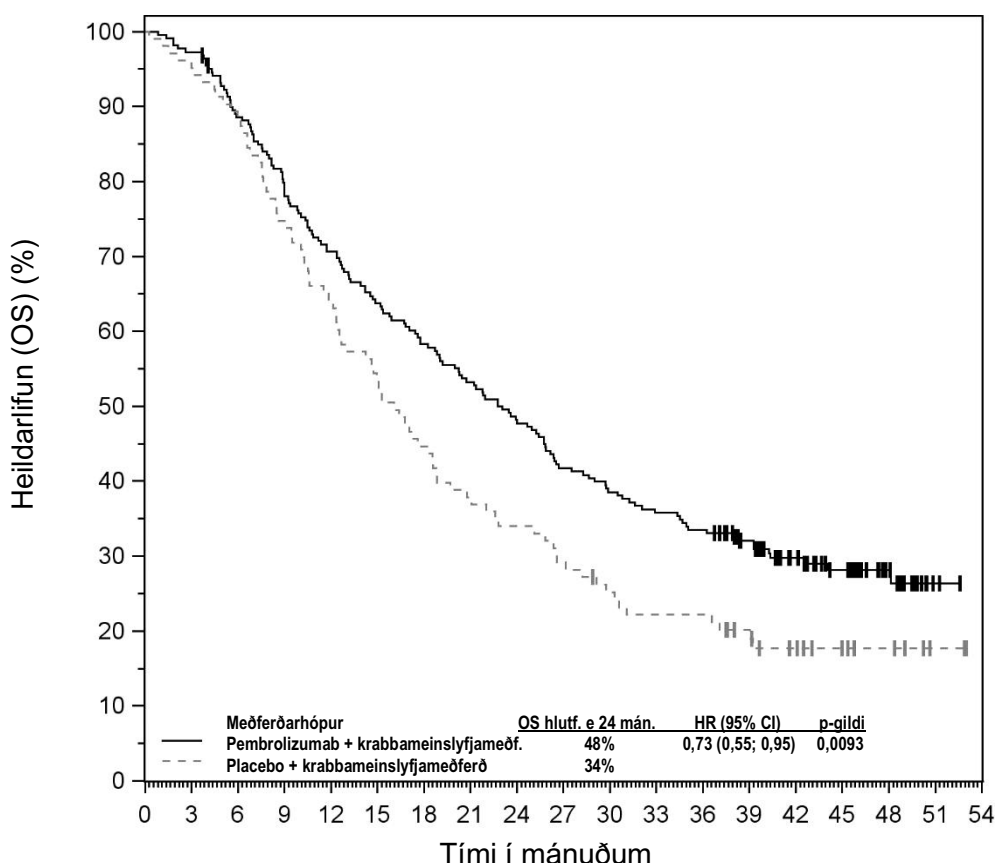
Mynd 44: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-355 sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10)



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 45: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-355 sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 10)



Fjöldi í áhættu

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

Legslímukrabbamein

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Samanburðarrannsókn með samsettri meðferð hjá sjúklingum með langt gengið eða endurkomið krabbamein með uppruna í legslímu

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með paclitaxeli og carboplatini var rannsökuð í KEYNOTE-868 (NRG-GY018), slembaðri, fjölsetra, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu með 810 sjúklingum með langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein þ.m.t. sjúklingar með dMMR og pMMR æxli. Sjúklingar höfðu ekki áður fengið altæka meðferð eða þeir höfðu fengið krabbameinslyf sem viðbótarmeðferð (adjuvant). Sjúklingar sem höfðu áður fengið viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum voru gjaldgengir ef hlé á krabbameinslyfjameðferð var minnst 12 mánuðir. Sjúklingar með legslímusarkmein þ.m.t. krabbasarkmein eða sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir. Slembiröðun var lagskipt eftir MMR stöðu, ECOG færnisbæði (0 eða 1; og 2) og fyrri viðbótarkrabbameinslyfjameðferð. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópinn:

- Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti, paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. í 6 lotur, fylgt eftir með pembrolizumabi 400 mg á 6 vikna fresti, í allt að 14 lotur.
- Lyfleysa á 3 vikna fresti, paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. í 6 lotur, fylgt eftir með lyfleysu á 6 vikna fresti, í allt að 14 lotur.

Í öllum tilvikum voru rannsóknarlyfin gefin með innrennsli í bláæð á degi 1 í hverri meðferðarlotu. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist, óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða að hámarki 20 lotur (allt að u.þ.b 24 mánuðir). Sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm sem voru með

stöðugan sjúkdóm samkvæmt skilgreiningu RECIST eða hlutasvörun í lok lotu 6 fengu að halda áfram að fá paclitaxel og carboplatin ásamt pembrolizumabi eða lyfleysu í allt að 10 lotur samkvæmt ákvörðun rannsakanda. Æxli var metið á 9 vikna fresti fyrstu 9 mánuðina og síðan á 12 vikna fresti.

Af 810 slembiröðuðum sjúklingum voru 222 (27%) með dMMR æxlisstöðu og 588 (73%) með pMMR æxlisstöðu.

Eiginleikar dMMR sjúklinga voru: miðgildi aldurs 66 ár (á bilinu: 37 til 86), 55% 65 ára eða eldri; 79% voru hvítir, 9% svartir og 3% asískir; 5% af rómönskum uppruna; 64% með ECOG færnis skor 0, 33% með ECOG færnis skor 1 og 3% með ECOG færnis skor 2; 61% voru með endurkominn sjúkdóm og 39% voru með fyrsta eða þrálátan sjúkdóm; 5% höfðu fengið fyrri viðbótarkrabbameinslyfjameðferð og 43% höfðu fengið fyrri geislameðferð. Undirvefjagerðir voru krabbamein í legslímu (endometrioid carcinoma) (24% 1. stigs, 43% 2. stigs og 14% 3. stigs), kirtilkrabbamein sem ekki var skilgreint nánar (11%), og önnur vefjagerð (8% þ.m.t. afsérhæfð/óaðgreind, krabbamein í leghálu (serous) og blönduð þekjugerð).

Eiginleikar pMMR sjúklinga voru: miðgildi aldurs 66 ár (á bilinu: 29 til 94), 54% 65 ára eða eldri; 72% voru hvítir, 16% svartir og 5% asískir; 6% af rómönskum uppruna; 67% með ECOG færnis skor 0, 30% með ECOG færnis skor 1 og 3% með ECOG færnis skor 2; 56% voru með endurkominn sjúkdóm og 44% voru með fyrsta eða þrálátan sjúkdóm; 26% höfðu fengið fyrri viðbótarkrabbameinslyfjameðferð og 41% höfðu fengið fyrri geislameðferð. Undirvefjagerðir voru krabbamein í legslímu (endometrioid carcinoma) (17% 1. stigs, 19% 2. stigs og 16% 3. stigs), krabbamein í leghálu (serous) (26%), kirtilkrabbamein sem ekki var skilgreint nánar (10%), tærfrumukrabbamein (7%) og önnur vefjagerð (5% þ.m.t. blönduð þekjugerð og afsérhæfð/óaðgreind).

Aðalútkomumæling verkunar var lifun án sjúkdómsversnunar metið af rannsakanda samkvæmt RECIST 1.1 hjá dMMR og pMMR þýði. Aukaútkomumælingar verkunar voru heildarlifun, hlutlæg svörunartíðni og lengd svörunar hjá dMMR og pMMR þýði. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum sem fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð bæði hjá dMMR og pMMR þýði. Miðgildi eftirfylgni var 13,6 mánuðir (á bilinu: 0,6 til 39,4 mánuðir) hjá dMMR þýði og 8,7 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 37,2 mánuðir) hjá pMMR þýði. Endapunktur með tilliti til heildarlifunar var ekki metinn formlega með leiðréttingu fyrir margföldum samanburði. Niðurstöður fyrir heildarlifun voru ekki tilbúnar. Niðurstöður verkunar samkvæmt MMR stöðu eru teknar saman í töflu 48. Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt MMR stöðu eru sýnd á myndum 46 og 47.

Tafla 48: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Endapunktur	dMMR þýði		pMMR þýði	
	Pembrolizumab ásamt krabbameins- lyfjameðferð* n=110	Lyfleysa ásamt krabbameins- lyfjameðferð* n=112	Pembrolizumab ásamt krabbameins- lyfjameðferð* n=294	Lyfleysa ásamt krabbameins- lyfjameðferð* n=294
Lifun án sjúkdómsversnunar				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Hættuhlutfall † (95% CI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-gildi‡	< 0,0001		< 0,0001	
Heildarlifun				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
Hættuhlutfall † (95% CI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Hlutlæg svörunartíðni				
Fjöldi þátttakenda með mælanlegan sjúkdóm við upphaf	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR¶ % (95% CI)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)
Lengd svörunar				
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

* Krabbameinslyfjameðferð (paclitaxel og carboplatin)

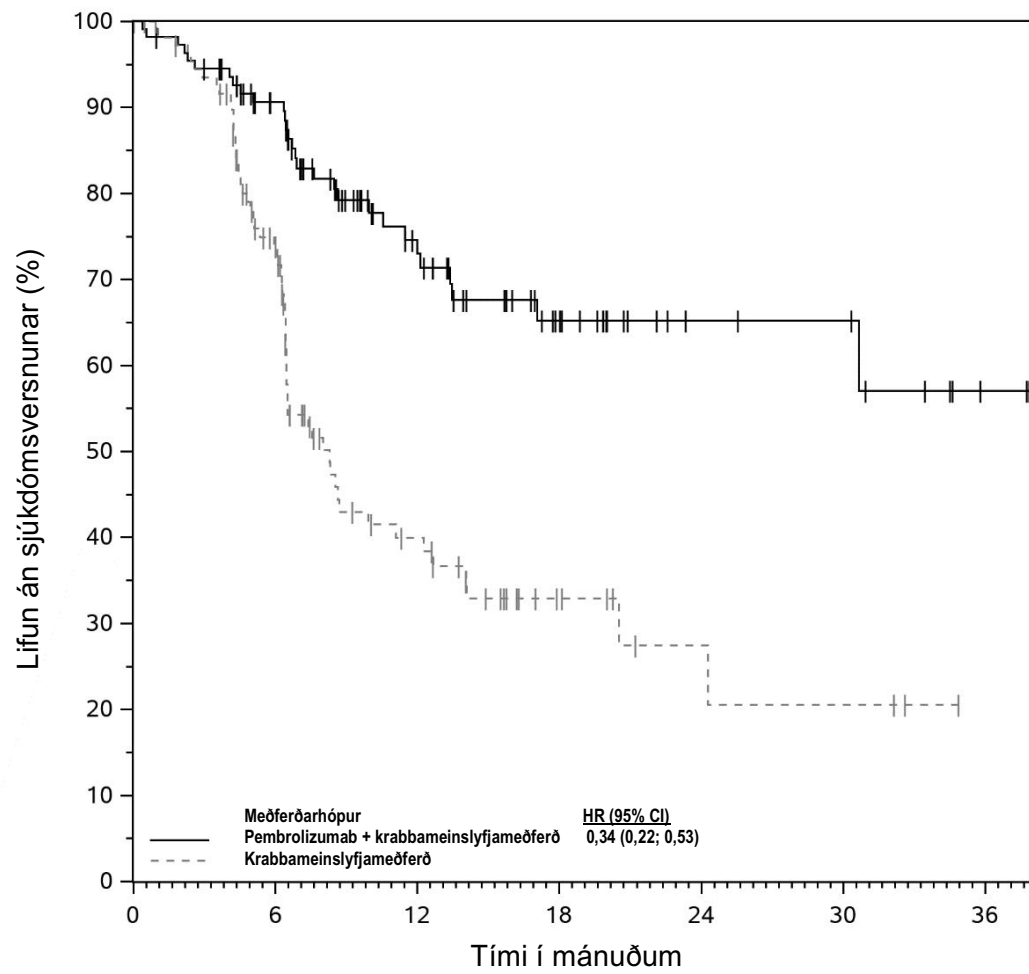
[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Einhliða p-gildi samkvæmt lagskiptu log-röðunarprófi (samanborið við alfa mörk sem eru 0,00207 fyrir dMMR og 0,00116 fyrir pMMR)

[¶] Svörun: besta hlutlæga svörunin staðfest með algjörri svörun eða hlutasvörun

NR = ekki náð

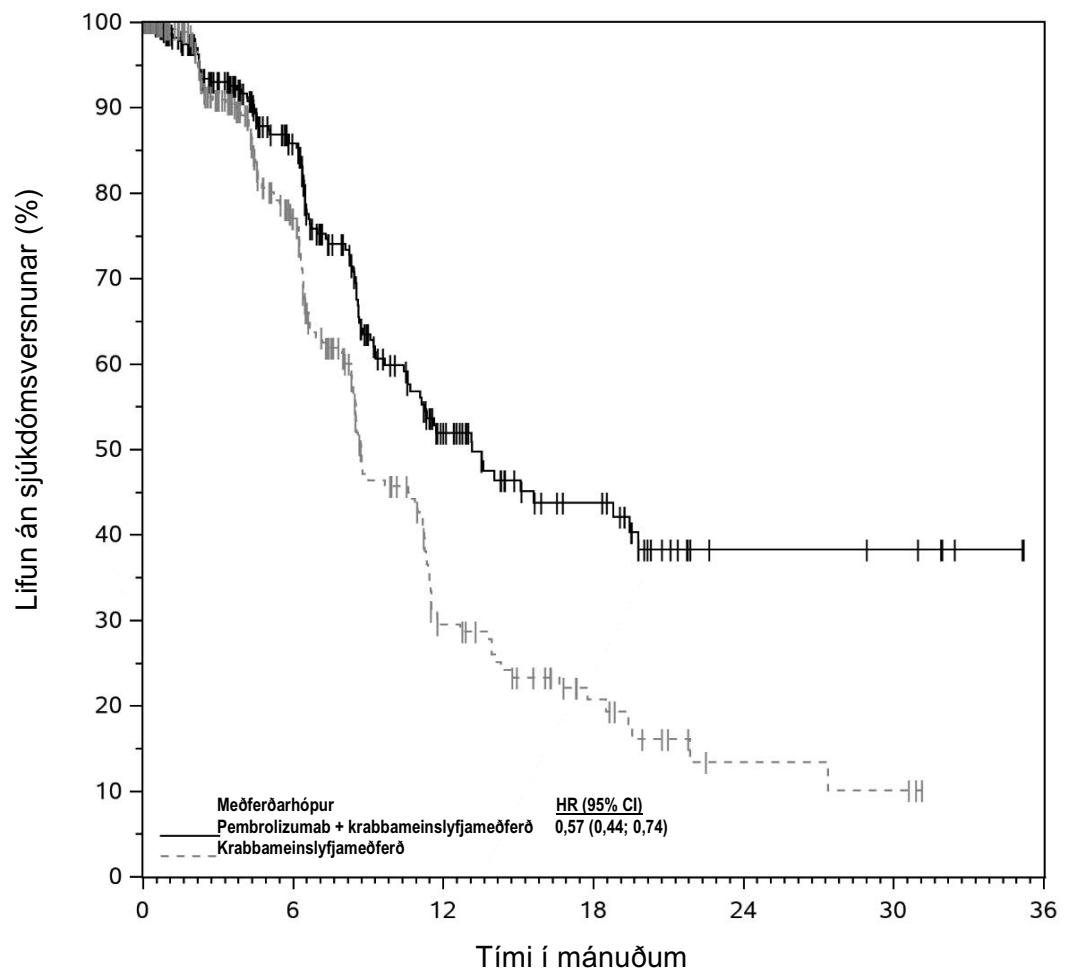
Mynd 46: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar í KEYNOTE-868 (NRG-GY018) hjá dMMR þýði



Fjöldi í áhættu

Pembrolizumab + krabbameinslyfjameðf.	110	85	45	24	10	9	2
Krabbameinslyfjameðferð	112	69	25	9	4	3	0

Mynd 47: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar í KEYNOTE-868 (NRG-GY018) hjá pMMR þýði



Fjöldi í áhættu

Pembrolizumab + krabbameinslyfjameðf.	294	162	57	29	7	6	0
Krabbameinslyfjameðferð	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: Samanburðarrannsókn með samsettri meðferð við langt gengnu legslímukrabbameini hjá sjúklingum sem hafa áður fengið altæka krabbameinslyfjameðferð

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með lenvatinibi var rannsökuð í KEYNOTE-775 sem er slembuð, fjölsetra, opin rannsókn með virkum samanburði gerð hjá sjúklingum með langt gengið legslímukrabbamein sem höfðu áður fengið minnst eina krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínulyfi óháð ferli gjafar, þ.m.t. formeðferð og viðbótarmeðferð. Þátttakendur máttu hafa fengið allt að 2 meðferðir með platínulyfi alls svo framarlega sem önnur þeirra væri formeðferð eða viðbótarmeðferð. Í rannsókninni voru sjúklingar með lífhimnusarkmein, krabbasarkmein (carcinosarcoma), ≥ 3 . stigs fistil sem var fyrir, ómeðhöndlaðan blóðþrýsting ($> 150/90$ mmHg), verulega skerðingu með tilliti til hjarta- og æða eða sem höfðu fengið hjarta- og æðatilvik á seinustu 12 mánuðum, eða sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir MMR stöðu (dMMR [mismatch repair deficient] eða pMMR [mismatch repair proficient]) með fullgilttri greiningu á mótefnalitun vefja (IHC). Frekari lagskipting var á pMMR eftir ECOG færiskori, landsvæðum og sögu um geislun á mjaðmarsvæði. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópin:

- pembrolizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti ásamt lenvatinib 20 mg til inntöku einu sinni á dag.
- val rannsóknarlæknis var annaðhvort doxorubicin 60 mg/m² á 3 vikna fresti, eða paclitaxel 80 mg/m² vikulega í 3 vikur og hlé í eina viku.

Meðferð með pembrolizumabi og lenvatinibi hélt áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt RECIST v1.1 samkvæmt staðfestingu BICR, óásættanlegar eiturverkanir komu fram, eða með pembrolizumabi í að hámarki 24 mánuði. Gjöf rannsóknarlyfja var leyfð fram yfir RECIST skilgreinda sjúkdómsversnun ef rannsóknarlæknir taldi að klíniskur ávinningur væri af meðferðinni og að hún þoldist. Samtals 121/411 (29%) sjúklingar fengu meðferð með pembrolizumabi og lenvatinibi fram yfir sjúkdómsversnun metin með RECIST. Miðgildistími frá meðferð þar til sjúkdómur ágerðist var 2,8 mánuðir. Ástand æxlis var metið á 8 vikna fresti.

Alls 827 sjúklingar voru skráðir og fengu samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt lenvatinibi (n=411) eða doxorubicin (n=306) eða paclitaxel (n=110) samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Upphafseinkenni þessara sjúklinga voru: miðgildi aldurs 65 ár (á bilinu 30 til 86), 50% voru 65 ára eða eldri; 61% voru hvítir, 21% asískir, og 4% svartir; ECOG færnis skor 0 (59%) eða 1 (41%) og 84% voru með pMMR æxlisstöðu og 16% með dMMR æxlisstöðu. Undirvefjagerðir voru krabbamein í legslímuvæf í vöðvahjúp (endometrioid carcinoma) (60%), sermikrabbamein (serous carcinoma) (26%), tærfrumukrabbamein (6%), blandaðar gerðir (5%) og annað (3%). Allir þessir 827 sjúklingar höfðu áður fengið altæka meðferð vegna legslímukrabbameins: 69% fengu eina, 28% tvær og 3% fengu þrjár eða fleiri altækar meðferðir. 37% sjúklinga fengu aðeins formeðferð eða viðbótar meðferð.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar (metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1). Aukaútkomumælingar verkunar voru m.a. hlutlæg svörunartíðni metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu, með miðgildistíma eftirfylgni 11,4 mánuði (á bilinu: 0,3 til 26,9 mánuðir), sýndi rannsóknin tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar. Fyrirfram skilgreinda lokagreiningin á heildarlifun með u.þ.b. 16 mánaða viðbótareftirfylgni úr milligreiningunni (heildarmiðgildistími eftirfylgni 14,7 mánuðir [á bilinu: 0,3 til 43,0 mánuðir]) var gerð án aðlögunar fyrir margföldum samanburði. Niðurstöður verkunar samkvæmt MMR undirhópum voru í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar. Niðurstöður fyrir lifun án sjúkdómsversnunar, hlutlæga svörunartíðni og lengd svörunar úr milligreiningunni og niðurstöður heildarlifunar við endanlega greiningu eru teknar saman í töflu 49. Kaplan-Meier graf fyrir lokagreiningu heildarlifunar er sýnt á mynd 48 og fyrir milligreiningu á lifun án sjúkdómsversnunar á mynd 49.

Tafla 49: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-775

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti lenvatinib n=411	Krabbameinslyfjameðferð* n=416
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	276 (67%)	329 (79%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-gildi ^p	< 0,0001	
Lifun án sjúkdómsversnunar^B		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	281 (68%)	286 (69%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni^B		
ORR [§] % (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Algjör svörun	7%	3%
Hlutasvörun	25%	12%
p-gildi [¶]	< 0,0001	
Lengd svörunar^B		
Mánuðir, miðgildi [#] (bil)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doxorubicin eða paclitaxel

[†] Byggt á lagskiptu Cox aðhvarfslíkani

^p Einhliða nafngildi p-gildis fyrir endanlega greiningu byggt á lagskiptu log-röðunar prófi. Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu á heildarlifun með miðgildistíma eftirfylgni 11,4 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 26,9 mánuðir), var tölfræðilega marktækum yfirburðum náð fyrir heildarlifun þegar samsetning pembrolizumabs og lenvatinibs var borin saman við krabbameinslyfjameðferð (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75] p-gildi < 0,0001)

^B Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu

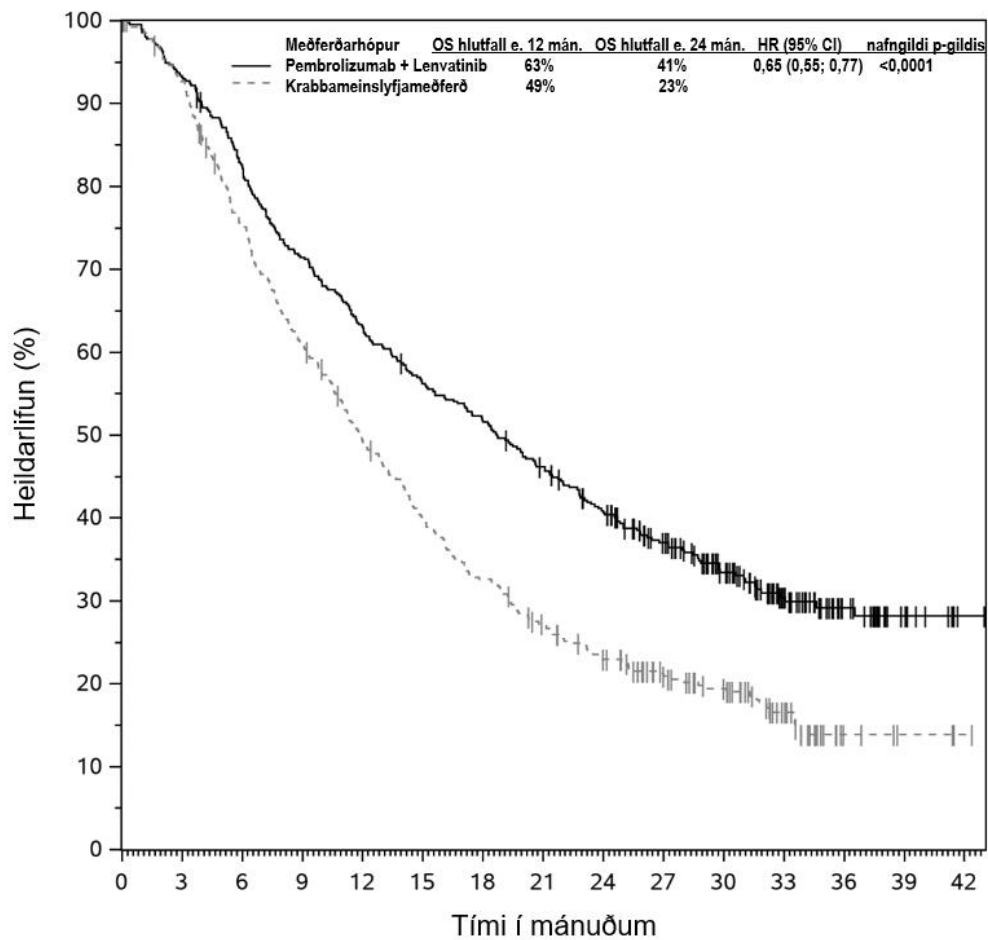
[‡] Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[§] Svörun: Besta hlutlæga svörunin staðfest með algjörri svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen lagskipt eftir MMR stöðu, ECOG færnickori, landsvæði og sögu um geislun á mjaðmarsvæði

[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

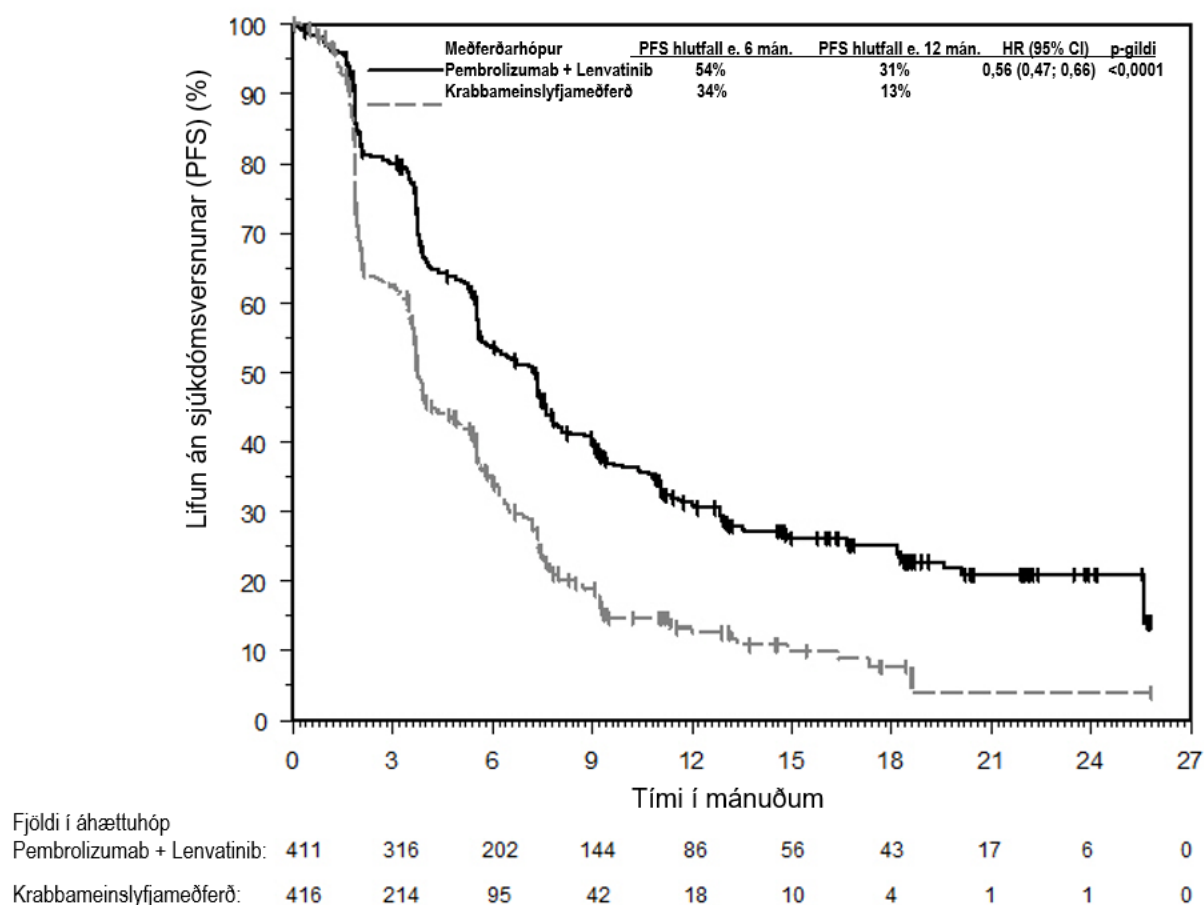
Mynd 48 Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífum eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-775 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættuhópi

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

Mynd 49: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-775 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Leghálskrabbamein

KEYNOTE-A18: Samanburðarrannsókn með samsettri meðferð með krabbameinslyfja- og geislameðferð hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið leghálskrabbamein

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með cisplatini og ytri geislameðferð staðbundinna æxla fylgt eftir með næргеislun var rannsökuð í KEYNOTE-A18, fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu með 1.060 sjúklingum með staðbundið langt gengið leghálskrabbamein sem höfðu ekki áður fengið neina lækningu skurðaðgerð, geislameðferð, eða altæka meðferð vegna leghálskrabbameins. 601 sjúklingur var með sjúkdóm á FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) 2014 stigi III - IVA (æxli í neðri hluta legganga með eða án útbreiðslu í grindarvegg eða vatnsnýra/óstarfhæft nýra eða sem hefur dreift sér til nærliggjandi líffæra í grindarholi) með eða án dreifingar í eitla og 459 sjúklingar voru með sjúkdóm á FIGO 2014 stigi IB2 - IIB (æxli >4 cm eða klínískt sýnilegar meinsemdir sem hafa dreift sér út fyrir leg en hafa ekki náð til grindarveggjar eða neðsta þriðjungs legganga) með dreifingu í eitla. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar á seinustu 2 árum, eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir. Slembiröðun var lagskipt eftir fyrirhugaðri gerð ytri geislunar (IMRT [intensity-modulated radiation therapy] eða VMAT [volumetric modulated arc therapy]; samanborið við non-IMRT og non-VMAT), stig leghálskrabbameins við skimun (FIGO 2014 stig IB2 - IIB samanborið við stig III - IVA) og fyrirhugaðan heildargeislaskammt ([skammtur ytri geislunar + næргеislunar] sem er < 70 Gy samanborið við ≥ 70 Gy samkvæmt jafngildum skammti [EQD2]). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópinn:

- Pembrolizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti (5 lotur) samhliða cisplatin 40 mg/m² í bláæð vikulega (5 lotur, 6. innrennsli valkvætt samkvæmt staðbundnu verklagi) og geislameðferð (ytri geislun fylgt eftir með næргеislun), síðan pembrolizumab 400 mg í bláæð á 6 vikna fresti (15 lotur).

- Lyfleysa í bláæð á 3 vikna fresti (5 lotur) samhliða cisplatin 40 mg/m² í bláæð vikulega (5 lotur, 6. innrennsli valkvætt samkvæmt staðbundnu verklagi) og geislameðferð (ytri geislun fylgt eftir með nærgeislun), síðan lyfleysa í bláæð á 6 vikna fresti (15 lotur).

Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist í samræmi við RECIST v1.1 samkvæmt ákvörðun rannsakanda eða óásættanlegar eiturveirkanir komu fram. Æxli var metið á 12 vikna fresti fyrstu tvö árin, á 24 vikna fresti 3. árið og árlega eftir það.

Hjá 601 sjúklingi með sjúkdóm á FIGO 2014 stigi III - IVA sem tók þátt í KEYNOTE-A18 voru eiginleikar við upphaf: miðgildi aldurs 51 ár (á bilinu: 22 til 87), 16% voru 65 eða eldri; 36% voru hvítir, 1% svartir, 34% asískir, 38% af rómönskum uppruna; 68% voru með ECOG færnis skor 0 og 32% ECOG færnis skor 1; 93% með CPS $\geq$ 1; 71% voru með dreifingu í eitla í grind og/eða í eitla upp með ósæð, 29% voru hvorki með dreifingu í eitla í grind né í eitla upp með ósæð, 86% IMRT eða VMAT ytri geislun, 90% $\geq$ 70 Gy (EQD2). Áttatíu og fjögur prósent voru með flöguþekjukrabbamein og 16% voru ekki með flöguþekjukrabbamein.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar (metið af rannsakanda samkvæmt RECIST v1.1 eða staðfest samkvæmt vefjameinafræði) og heildarlifun. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar [0,70 (95% CI 0,55; 0,89; p-gildi 0,0020)] úr fyrri fyrirframskilgreindu milligreiningunni; og heildarlifunar [0,67 (95% CI 0,50; 0,90; p-gildi 0,0040)] úr seinni fyrirframskilgreindu milligreiningunni á heildarþýði hjá sjúklingum sem fengu samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð samanboreð við lyfleysu ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð. Í töflu 50 er samantekt á lykilútkomumælingum úr seinni fyrirframskilgreindu milligreiningunni hjá sjúklingum með sjúkdóm á FIGO 2014 stigi III - IVA með miðgildi eftirfylgni 26,6 mánuðir (á bilinu: 0,9 til 41,7 mánuðir). Kaplan-Meier graf hjá sjúklingum með sjúkdóm á FIGO 2014 stigi III - IVA byggt á þessari greiningu fyrir heildarlifun er á mynd 50 og fyrir lifun án sjúkdómsversnunar á mynd 51.

Tafla 50: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-A18 hjá sjúklingum með leghálskrabbamein á FIGO 2014 stigi III - IVA

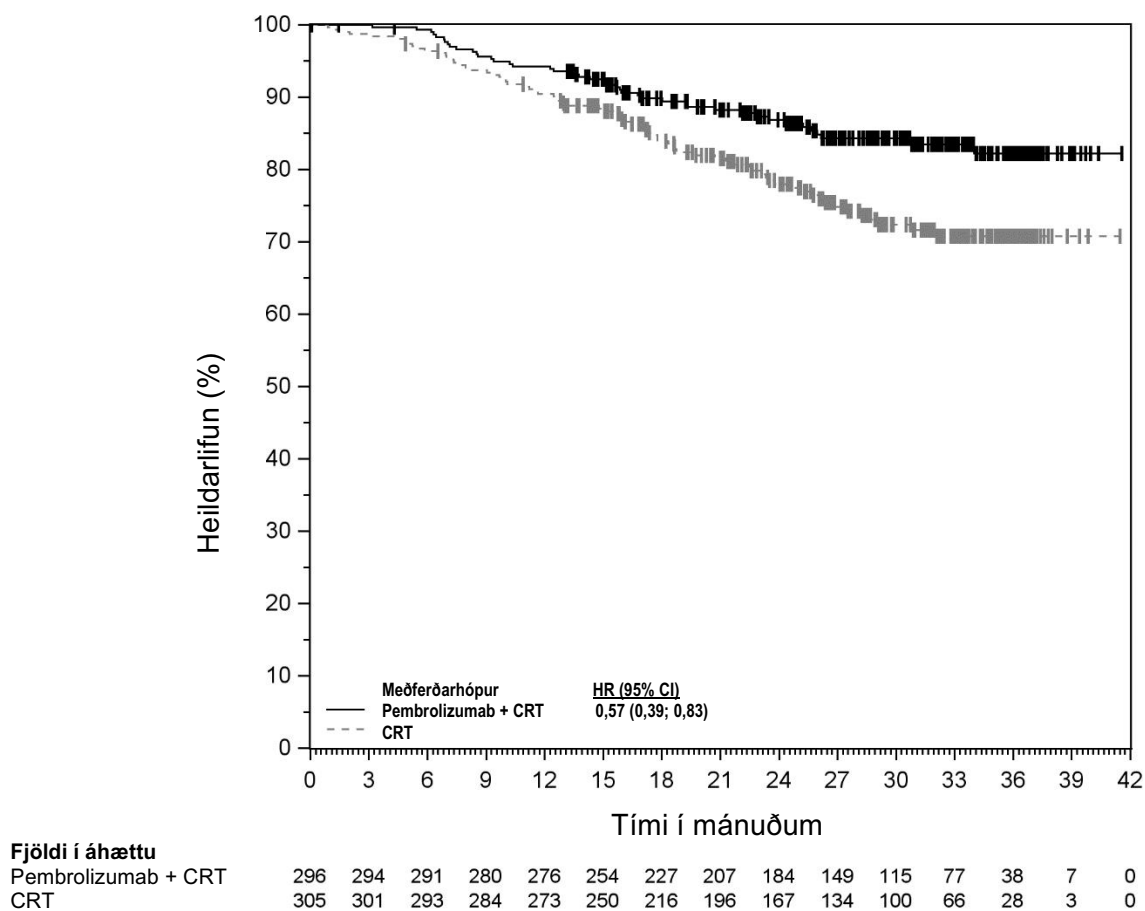
Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti og 400 mg á 6 vikna fresti ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð n=296	Lyfleysa ásamt krabbameinslyfja- og geislameðferð n=305
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	43 (15%)	73 (24%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,57 (0,39; 0,83)	
Lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt rannsakanda		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	79 (27%)	125 (41%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (26,3; NR)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	

* Byggt á ólagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

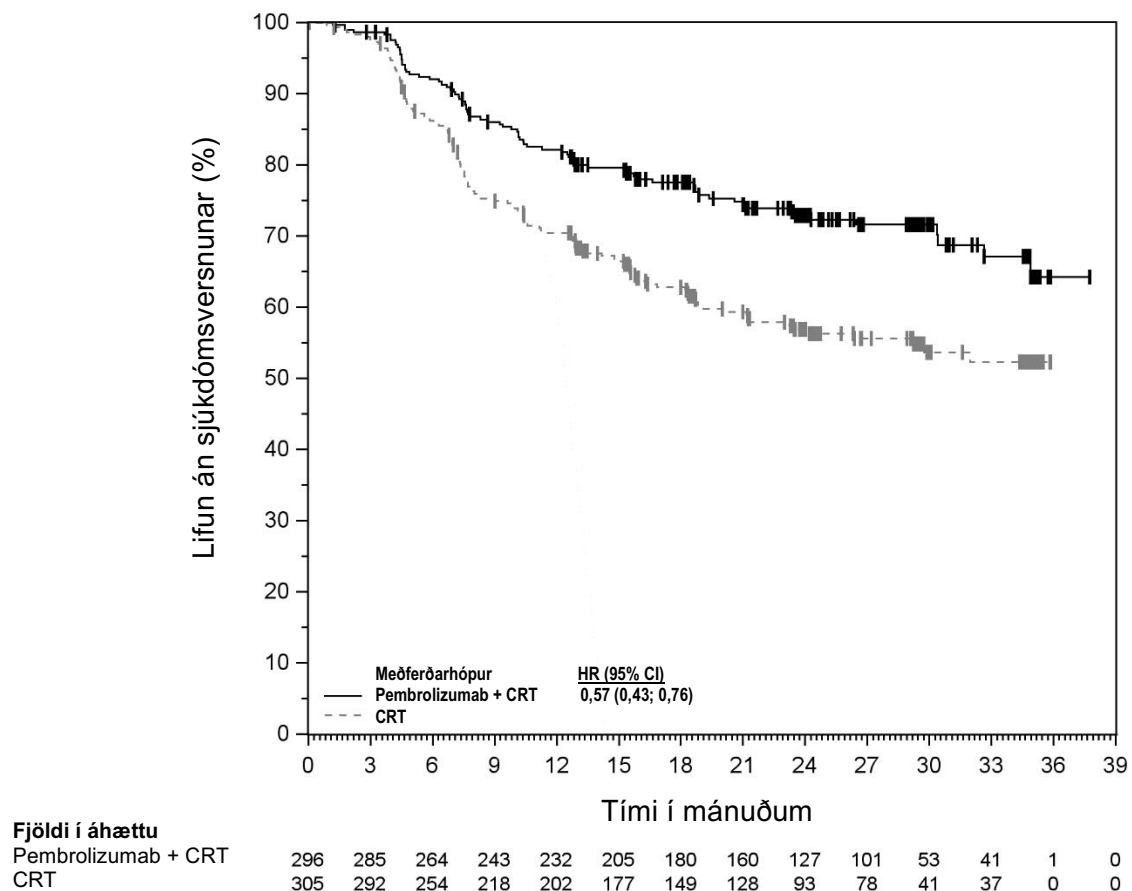
CRT = krabbameinslyfja- og geislameðferð

NR = ekki náð

Mynd 50: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífum eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-A18 hjá sjúklingum með leghálskrabbamein á FIGO 2014 stigi III - IVA



Mynd 51: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-A18 hjá sjúklingum með leghálskrabbamein á FIGO 2014 stigi III - IVA



KEYNOTE-826: Samanburðarrannsókn með samsettri meðferð hjá sjúklingum með leghálskrabbamein sem er viðvarandi, er endurkomið eða með meinvörpum

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með paclitaxeli og cisplatini eða paclitaxeli og carboplatini, með eða án bevacizumabs, var rannsökuð í KEYNOTE-826, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, sammanburðarrannsókn með lyfleysu með 617 sjúklingum með leghálskrabbamein sem er viðvarandi, er endurkomið eða sem fyrsta meðferð við leghálskrabbameini með meinvörpum, sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður fyrir utan notkun þeirra til að auka næmi æxlis samhliða geislameðferð. Sjúklingar voru skráðir óháð PD-L1 tjáningu æxlis. Sjúklingar með sjálfsmæmissjúkdóm sem krafðist altæktrar meðferðar á seinustu 2 árum eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu meinvarpa við upphaflegu greininguna, ákvörðun rannsóknarlæknis á notkun bevacizumabs og PD-L1 stöðu (CPS < 1 eða CPS 1 til < 10 eða CPS ≥ 10). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópinn:

- Meðferðarhópur 1: Pembrolizumab 200 mg ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs
- Meðferðarhópur 2: Lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs

Rannsóknarlæknir valdi eina af eftirfarandi fjórum meðferðaráætlanum fyrir slembiröðun:

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

Í öllum tilvikum var rannsóknarlyfið gefið með innrennsli í bláæð. Allar rannsóknarmeðferðirnar voru gefnar á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu. Cisplatin mátti gefa á degi 2 í hverri 3 vikna meðferðarlotu. Möguleiki á notkun bevacizumabs var samkvæmt vali rannsóknarlæknis fyrir slembiröðun. Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt skilgreiningu RECIST v1.1, óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða í að hámarki 24 mánuði. Gjöf pembrolizumabs var leyfð fram yfir RECIST skilgreinda sjúkdómsversnun ef sjúklingurinn var klínískt stöðugur og rannsóknarlæknir taldi að klíniskur ávinningur væri af meðferðinni. Ástand æxlis var metið í viku 9 og síðan á 9 vikna fresti fyrsta árið, eftir það á 12 vikna fresti.

Af 617 sjúklingum í rannsókninni voru 548 sjúklingar (89%) með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 byggt á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Af þessum 548 sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 var 273 sjúklingum slembiraðað og fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs og 275 sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs. Upphafseinkenni hjá þessum 548 sjúklingum voru: miðgildi aldurs 51 ár (á bilinu: 22 til 82), 16% voru 65 ára eða eldri; 59% voru hvítir, 18% asískir og 1% svartir; 37% af rómönskum uppruna; 56% með ECOG færniskor 0 og 43% með ECOG færniskor 1; 63% fengu bevacizumab sem rannsóknarmeðferð; 21% voru með vefjagerð kirtilkrabbameins og 5% með vefjagerð kirtilmyndandi flöguþekjukrabbameins (adenosquamous carcinoma). Hjá sjúklingum með sjúkdóm sem er viðvarandi eða með endurtekinn sjúkdóm með eða án fjarmeinvarpa höfðu 39% eingöngu fengið krabbameinslyfja- og geislameðferð áður og 17% höfðu fengið krabbameinslyfja- og geislameðferð og gengist undir skurðaðgerð.

Aðalútkomumælingar verkunar voru heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar metið af rannsóknarlækni samkvæmt RECIST 1.1. Aukaútkomumælingar verkunar voru hlutlæg svörunartíðni og lengd svörunar samkvæmt RECIST v1.1 metið af rannsóknarlækni. Í fyrirframskilgreindri milligreiningu á rannsókninni var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar (HR 0,64; 95% CI 0,50; 0,81; p-gildi = 0,0001) og lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,62; 95% CI 0,50; 0,77; p-gildi < 0,0001) hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 sem samkvæmt slembivali fengu pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs samanborið við lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð með eða án bevacizumabs. Rannsóknin sýndi einnig fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar og lifunar án sjúkdómsversnunar hjá öllum í rannsókninni. Í töflu 51 er samantekt á lykilútkomumælingum hjá sjúklingum með æxli sem tjá PD-L1 með CPS ≥ 1 í KEYNOTE-826 í lokagreiningu með miðgildi eftirfylgni 21,3 mánuðir. Kaplan-Meir gröf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt lokagreiningu eru sýnd á myndum 52 og 53.

Tafla 51: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-826 hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti ásamt krabbameinslyfjameðferð* með eða án bevacizumabs n=273	Lyfleysa ásamt krabbameinslyfjameðferð* með eða án bevacizumabs n=275
Heildarlífur		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	153 (56%)	201 (73%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Lífur án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	171 (63%)	220 (80%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [¶] (95% CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Algjör svörun	26%	15%
Hlutasvörun	43%	36%
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (á bilinu)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 12 mánuði [#]	56	45
Fjöldi (%) með lengd svörunar ≥ 24 mánuði [#]	48	30

* Krabbameinslyfjameðferð (paclitaxel og cisplatin eða paclitaxel og carboplatin)

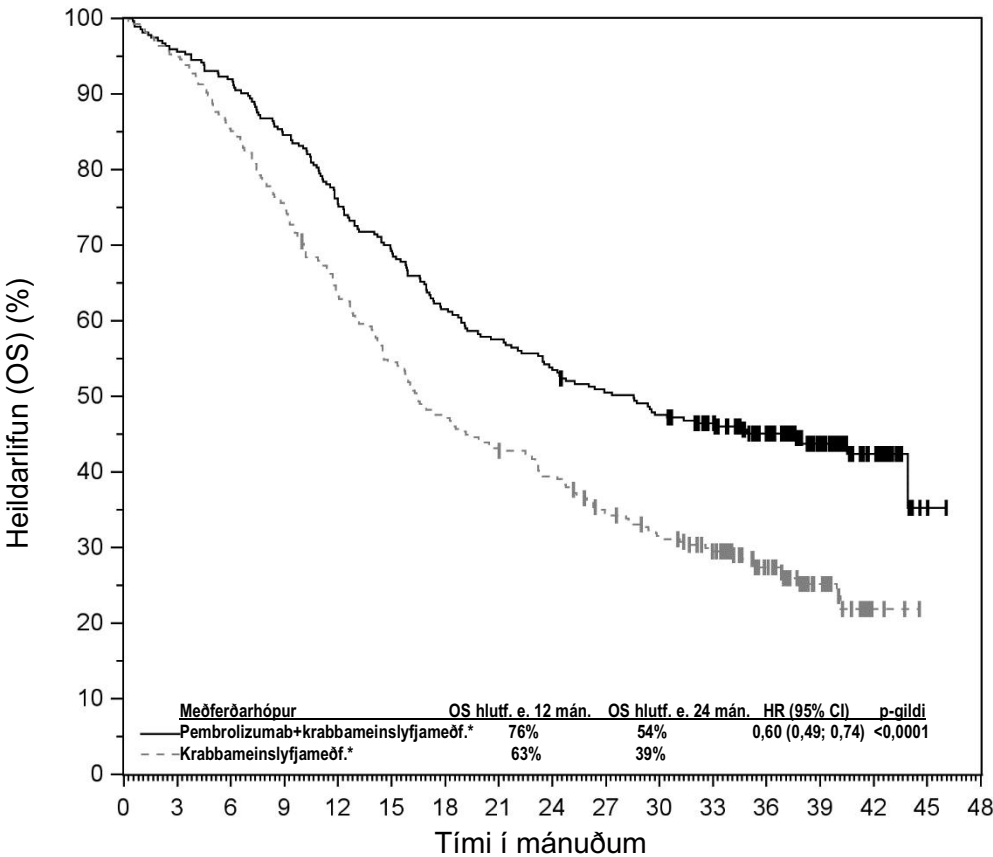
[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Nafngildi p-gildis byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[¶] Svörun: Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[#] Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 52: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-826 sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

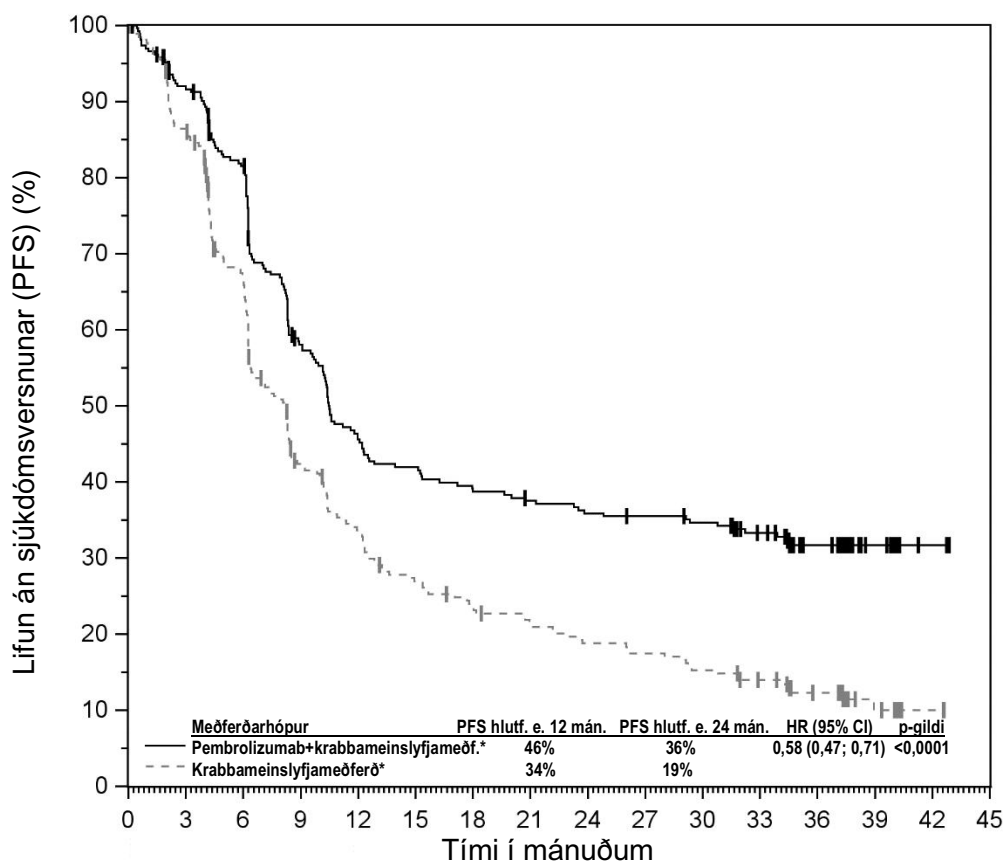


Fjöldi í áhættu

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

* Krabbameinslyfjameðferð (paclitaxel og cisplatin eða paclitaxel og carboplatin) með eða án bevacizumabs

Mynd 53: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-826 sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Fjöldi í áhættu

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

* Krabbameinslyfjameðferð (paclitaxel og cisplatin eða paclitaxel og carboplatin) með eða án bevacizumabs

Kirtilkrabbamein í maga eða á mótum maga og vélinda

KEYNOTE-811: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð við staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku eða með meinvörpum HER2-jákvæðu kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með trastuzumabi ásamt krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrímidínlyf og platinulyf var rannsökuð í KEYNOTE-811, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 698 sjúklingum með HER2-jákvætt langt gengið kirtilkrabbamein í maga eða á mótum maga og vélinda óháð stöðu PD-L1, sem höfðu ekki fengið altæka meðferð við sjúkdómi með meinvörpum. Sjúklingar með sjálfsmáttátt sem krafðist altækra meðferðar á seinustu 2 árum eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir frá rannsókninni.

Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1 eða < 1), krabbameinslyfjameðferð (5-FU ásamt cisplatin [FP] eða capecitabin ásamt oxaliplatin [CAPOX]) og landfræðilegum svæðum (Evrópa/Ísrael/Norður-Ameríka/Ástralía, Asía eða aðrir heimshlutar). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í eftirfarandi meðferðarhópa. Í öllum tilvikum var rannsóknarlyf gefið með innrennsli í bláæð í hverri 3 vikna meðferðarlotu fyrir utan capecitabin sem var gefið með inntöku:

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg í fyrsta innrennsli og 6 mg/kg í næstu lotum, fylgt eftir með samsettri krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis, sem var cisplatin 80 mg/m² allt að 6 lotur og 5-FU 800 mg/m²/dag í 5 daga (FP) eða oxaliplatin 130 mg/m² allt að 6-8 lotur og capecitabin 1.000 mg/m² tvisvar á dag 14 daga (CAPOX). Pembrolizumab var gefið á undan trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð á degi 1 í hverri lotu.

- Lyfleysa, trastuzumab 8 mg/kg í fyrsta innrennsli og 6 mg/kg í næstu lotum, fylgt eftir með samsettri krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis, sem var cisplatin 80 mg/m² allt að 6 lotur og 5-FU 800 mg/m²/dag í 5 daga (FP) eða oxaliplatin 130 mg/m² allt að 6-8 lotur og capecitabin 1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga (CAPOX). Lyfleysa var gefin á undan trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð á degi 1 í hverri lotu.

Meðferð með pembrolizumabi, trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð eða lyfleysu, trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt staðfestingu með BICR samkvæmt RECIST v1.1, óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða að hámarki í 24 mánuði. Ástand æxlis var metið á 6 vikna fresti.

Af 698 sjúklingum sem var slembiraðað í KEYNOTE-811 voru 594 (85%) með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS $\geq$ 1 samkvæmt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ greiningu. Einkenni við upphaf hjá sjúklingunum 594 sem voru með æxli sem tjáðu PD-L1 CPS $\geq$ 1 voru: miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu: 19 til 85), 43% voru 65 ára eða eldri; 80% voru karlar; 63% hvítir, 33% asískir og 0,7% svartir; 42% voru með ECOG færnis skor 0 og 58% með ECOG færnis skor 1. Níutíu og átta prósent sjúklinga voru með meinvörp (stig IV) og 2% voru með staðbundinn langt genginn, óskurðtækan sjúkdóm. Níutíu og fimm prósent (n=562) voru með æxli sem voru ekki MSI H, 1% (n=8) voru með æxli sem voru MSI H og staða var ekki þekkt hjá 4% (n=24). Áttatíu og fimm prósent sjúklinga fengu CAPOX.

Aðalútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1 og heildarlifun. Aukaútkomumælingar verkunar voru ORR og lengd svörunar, metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1.

Í seinni milligreiningunni á heildarþýði sýndi rannsóknin fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,72; 95% CI 0,60; 0,87; p-gildi 0,0002) hjá sjúklingum í hópnum sem fékk samkvæmt slembivali samsetta meðferð með pembrolizumabi ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð samanborið við lyfleysu í samsettri meðferð með trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð. Í þessari milligreiningu var enginn tölfræðilega marktækur munur með tilliti til heildarlifunar. Miðgildi eftirfylgni var 15,4 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 41,6 mánuðir). Í fyrri milligreiningunni sem var gerð á fyrstu 264 sjúklingunum sem var slembiraðað af heildarþýði (133 sjúklingar í pembrolizumab hópnum og 131 í lyfleysuhópnum) komu fram tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til ORR (74,4% miðað við 51,9%, sem gefur til kynna 22,7% mun með tilliti til ORR, [95%CI: 11,2; 33,7]; p-gildi 0,00006).

Í töflu 52 er samantekt á lykilútkomumælingum verkunar í seinni milligreiningunni á fyrirframskilgreindum undirhóp sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS $\geq$ 1 og myndir 54 og 55 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun.

Tafla 52: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-811 hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

Endapunktur	Pembrolizumab Trastuzumab og krabbameinslyfjameðferð n=298	Lyfleysa Trastuzumab og krabbameinslyfjameðferð n=296
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	199 (67%)	215 (73%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-gildi†	0,0001	
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	167 (56%)	183 (62%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-gildi†	0,0143	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR‡ % (95% CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Algjör svörun	14%	10%
Hlutasvörun	59%	49%
p-gildi#	0,00008	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi (bil)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
Hlutfall sjúklinga með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir¶	75%	67%
Hlutfall sjúklinga með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir¶	49%	41%

* Byggt á ólagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

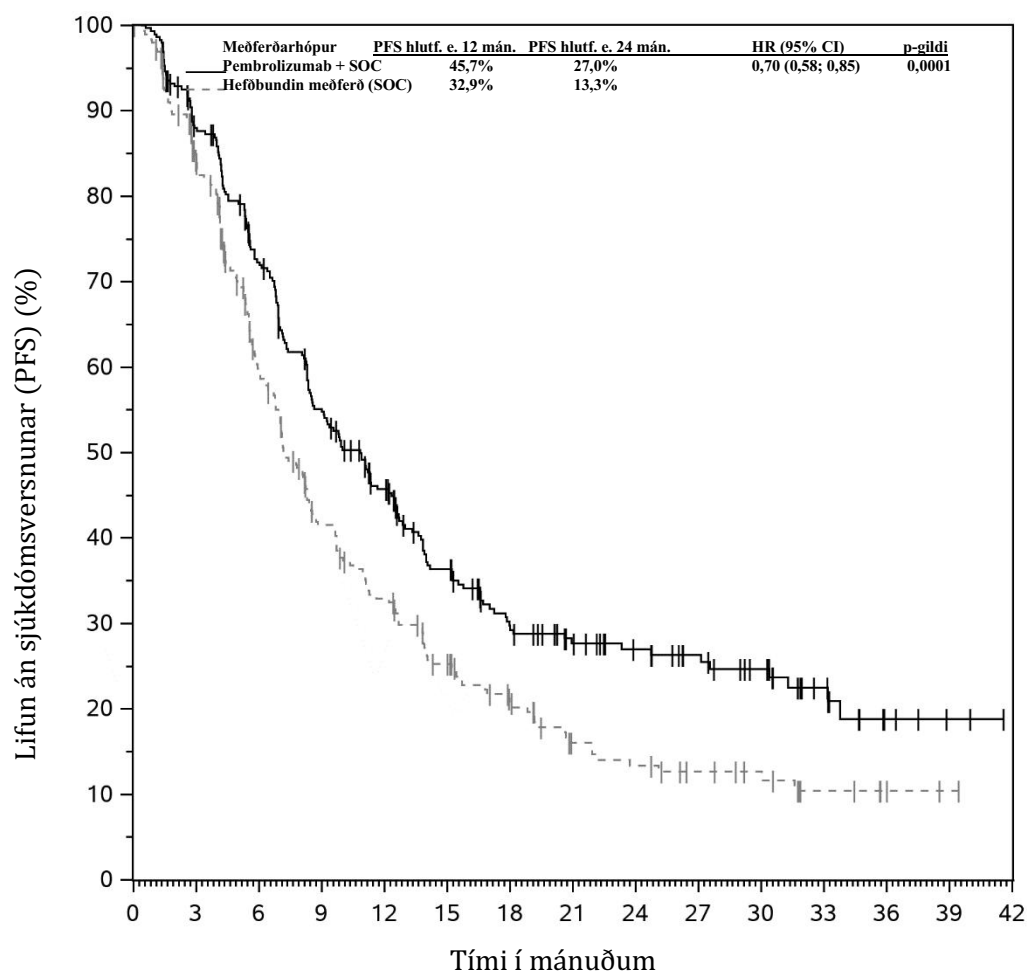
† Nafngildi p-gildis byggt á ólagskiptu log-röðunar prófi, Formleg próf voru ekki gerð hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

‡ Svörun: Besta hlutlæga svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

Nafngildi p-gildis byggt á ólagskiptri Miettinen og Nurminen aðferð. Formleg próf voru ekki gerð hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

¶ Byggt á Kaplan-Meier mati

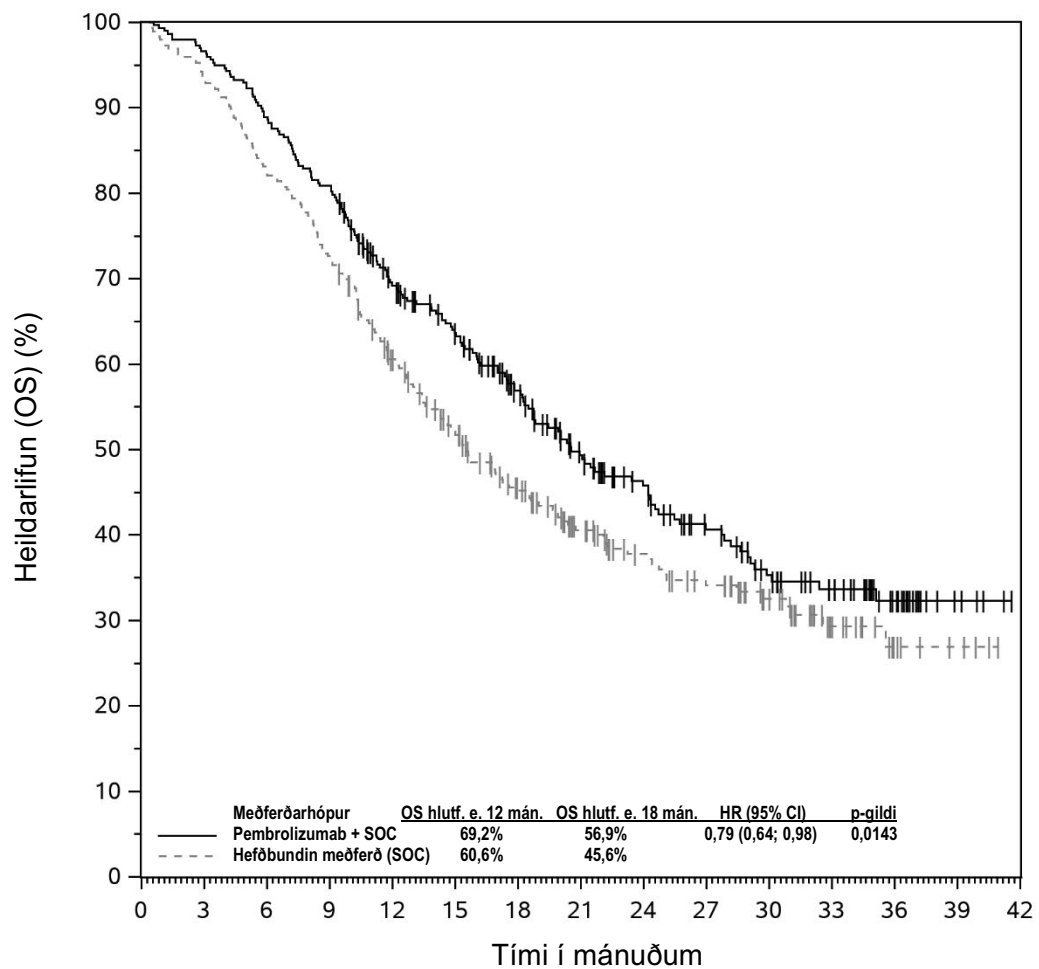
Mynd 54: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-811, sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 55: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-811, sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Fjöldi í áhættu

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

KEYNOTE-859: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð við staðbundnu langt gengnu, óskurðtæku eða með meinvörpum HER2-neikvæðu kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður

Verkun pembrolizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrímídínlyf og platínulyf var rannsökuð í KEYNOTE-859, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 1.579 sjúklingum með HER2-neikvætt, langt gengið kirtilkrabbamein í maga eða á mótum maga og vélinda óháð stöðu PD-L1, sem höfðu ekki fengið altæka meðferð við sjúkdómi með meinvörpum. Formeðferð og/eða viðbótarmeðferð var leyfð ef henni var lokið a.m.k. 6 mánuðum fyrir slembiröðun. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækrar meðferðar á seinustu 2 árum, sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar eða sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með ónæmisvarðstöðvahemlum voru útilokaðir frá rannsókninni.

Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1 eða < 1), krabbameinslyfjameðferð (5-FU ásamt cisplatíni [FP] eða capecitabín ásamt oxaliplatíni [CAPOX]) og landfræðilegum svæðum (Evrópa/Ísrael/Norður-Ameríka/Ástralía, Asía eða aðrir heimshlutar).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í eftirfarandi meðferðarhópa. Í öllum tilvikum var rannsóknarlyf gefið með innrennsli í bláæð í hverri 3 vikna meðferðarlotu fyrir utan capecitabín sem var gefið með inntöku:

- Pembrolizumab 200 mg, samsett krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis sem var cisplatín 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag í 5 daga (FP)

eða oxaliplatin 130 mg/m² og capecitabin 1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga (CAPOX) allt að 35 lotur. Meðferðarlengd með cisplatini eða oxaliplatini mátti takmarka við 6 lotur samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi. Pembrolizumab var gefið á undan krabbameinslyfjameðferð á degi 1 í hverri lotu.

- Lyfleysa, samsett krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis sem var cisplatin 80 mg/m² og 5-FU 800 mg/m²/dag í 5 daga (FP) eða oxaliplatin 130 mg/m² og capecitabin 1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga (CAPOX) allt að 35 lotur. Meðferðarlengd með cisplatin eða oxaliplatin mátti takmarka við 6 lotur samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi. Lyfleysa var gefin á undan krabbameinslyfjameðferð á degi 1 í hverri lotu.

Pembrolizumab- og krabbameinslyfjameðferð eða lyfleysu- og krabbameinslyfjameðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt staðfestingu með BICR samkvæmt RECIST v1.1, óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða að hámarki í 24 mánuði. Ástand æxlis var metið á 6 vikna fresti.

Af 1.579 sjúklingum í KEYNOTE-859, voru 1.235 (78%) með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS $\geq$ 1 samkvæmt PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM greiningu. Einkenni við upphaf hjá sjúklingunum 1.235 sem voru með æxli sem tjáðu PD-L1 CPS $\geq$ 1 voru: miðgildi aldurs var 62 ár (á bilinu 24 til 86), 40% voru 65 ára eða eldri; 70,4% voru karlar; 55,5% hvítir; 33,1% asískir; 36,5% með ECOG færniskor 0 og 63,5% með ECOG færniskor 1. Níutíu og sex prósent sjúklinga voru með meinvörp (stig IV) og 4% voru með staðbundinn langt genginn, óskurðtækan sjúkdóm. Fimm prósent (n=66) voru með æxli sem voru MSI-H. Áttatíu og sex prósent sjúklinga fengu CAPOX.

Aðalútkomumælingar verkunar var heildarlifun. Viðbótar aukaútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar, ORR og lengd svörunar, metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar (HR 0,78; 95% CI 0,70; 0,87; p-gildi < 0,0001), lifunar án sjúkdómsversnunar (HR 0,76; 95% CI 0,67; 0,85; p-gildi < 0,0001) og ORR (51% [95% CI 47,7; 54,8] miðað við 42% [95% CI 38,5; 45,5]; p-gildi 0,00009) hjá sjúklingum í hópnum sem fékk samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð hjá heildarþýðinu. Miðgildi eftirfylgni var 12 mánuðir (á bilinu 0,1 til 45,9 mánuðir). Í töflu 53 er samantekt á lykilútkomumælingum á fyrirframskilgreindum undirhóp sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS $\geq$ 1 og myndir 56 og 57 sýna Kaplan-Meier gróf fyrir heildarlifun og lifun án sjúkdómsversnunar.

Tafla 53: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-859 hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)

Endapunktur	Pembrolizumab Krabbameins- lyfjameðferð með flúorópýrímídíni og platínulyfi n=618	Lyfleysa Krabbameins- lyfjameðferð með flúorópýrímídíni og platínulyfi n=617
Heildarlífur		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	464 (75%)	526 (85%)
Mánuðir, miðgildi* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Lífur án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	443 (72%)	483 (78%)
Mánuðir, miðgildi* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Hættuhlutfall [†] (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-gildi [‡]	< 0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR [§] (95% CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Algjör svörum	10%	6%
Hlutasvörun	42%	37%
p-gildi [¶]	0,00041	
Lengd svörunar		
Mánuðir, miðgildi* (bil)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
Hlutfall sjúklinga með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir*	41%	26%

* Byggt á Kaplan-Meier mati

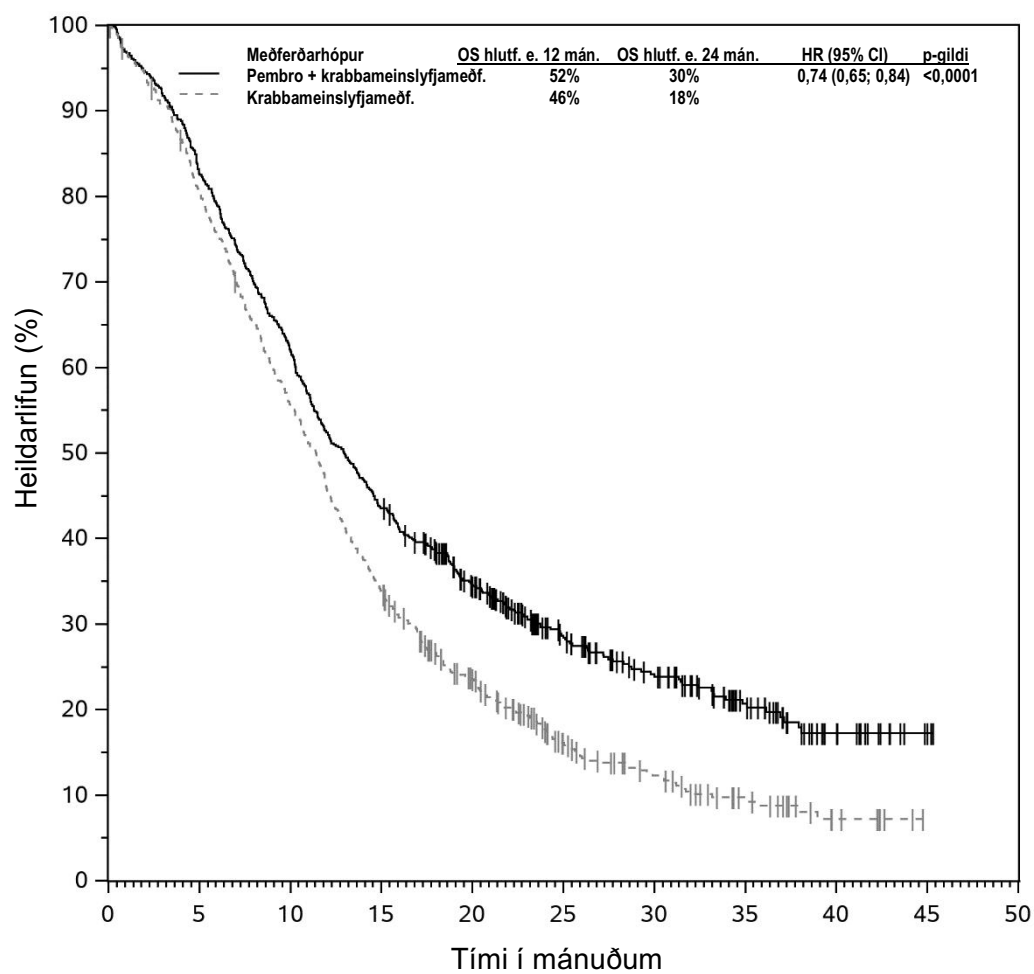
[†] Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

[‡] Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi

[§] Svörun: Besta hlutlæga svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Einhliða p-gildi byggt á lagskiptri Miettinen og Nurminen aðferð

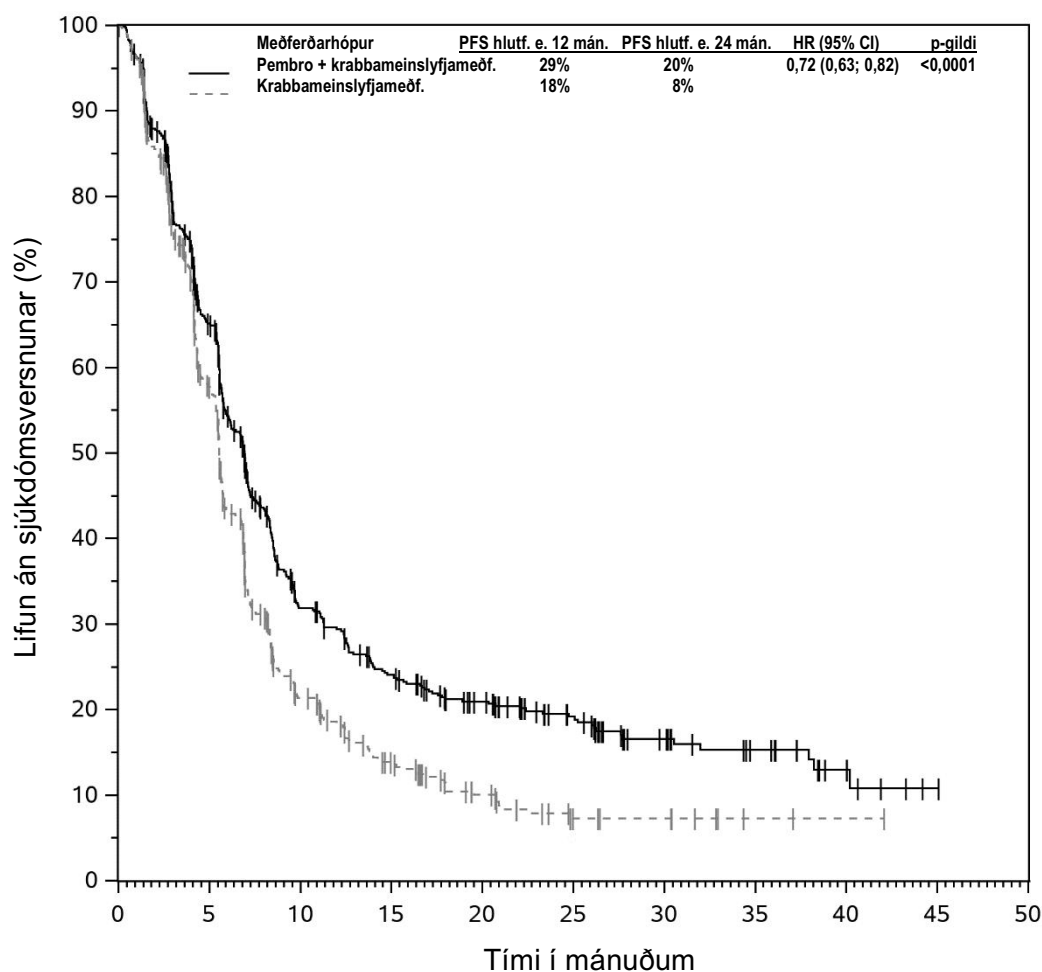
Mynd 56: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-859, sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS $\geq$ 1)



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 57: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-859, sjúklingar með PD-L1 tjáningu (CPS ≥ 1)



Fjöldi í áhættu

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

Greining var gerð í KEYNOTE-859 hjá sjúklingum með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS ≥ 1 til < 10 eða CPS ≥ 10 hjá báðum hópum (sjá töflu 54).

Tafla 54: Niðurstöður verkunar eftir PD-L1 tjáningu í KEYNOTE-859

Endapunktur	Pembrolizumab samsett meðferð n=337	Krabbameinslyfjameðferð n=345	Pembrolizumab samsett meðferð n=279	Krabbameinslyfjameðferð n=272
	CPS ≥ 1 til < 10		CPS ≥ 10	
Heildarlifun Hættuhlutfall (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
Lifun án sjúkdómsversnunar Hættuhlutfall (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)

* Hættuhlutfall (pembrolizumab samsett meðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á ólagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Hættuhlutfall (pembrolizumab samsett meðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð) byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

§ Svörun: Besta hlutlæga svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

Gallvegakrabbamein

KEYNOTE-966: Samanburðarrannsókn á samsettri meðferð hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið, óskurðtækt eða með meinvörpum, gallvegakrabbamein

Verkun pembrolizumabs í samsettri meðferð með gemcitabini og cisplatini var rannsökuð í KEYNOTE-966, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 1.069 sjúklingum með staðbundið langt gengið, óskurðtækt eða með meinvörpum, gallvegakrabbamein, sem höfðu ekki fengið altæka meðferð við langt gengnum sjúkdómi. Sjúklingar voru skráðir í rannsóknina án tillits til PD-L1 tjáningar. Sjúklingar urðu að hafa haft viðunandi bilirúbíngildi í sermi ($\leq 1,5$ -föld eðlileg efri mörk eða tengt bilirúbín $\leq$ eðlileg efri mörk hjá þátttakendum með heildarbilirúbín $> 1,5$ -föld eðlileg efri mörk) og klínískt marktæk gallteppa þurfti að vera gengin til baka fyrir slembiröðun. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar á seinustu 2 árum eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælandi meðferðar voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir landsvæðum (Asía eða önnur landsvæði), staðbundið langt gengið eða með meinvörpum, og upprunastað (gallblaðra, gallrásakrabbamein í lifur eða utan lifrar).

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í annan hvorn meðferðarhópin:

- Pembrolizumab 200 mg á degi 1 ásamt gemcitabini 1.000 mg/m² og cisplatini 25 mg/m² á degi 1 og degi 8 á 3 vikna fresti
- Lyfleysa á degi 1 ásamt gemcitabini 1.000 mg/m² og cisplatini 25 mg/m² á degi 1 og degi 8 á 3 vikna fresti

Í öllum tilvikum var rannsóknarlyfið gefið með innrennsli í bláæð. Meðferð var haldið áfram þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómur ágerðist. Meðferð með pembrolizumabi var haldið áfram í að hámarki 35 lotur eða í u.þ.b. 24 mánuði. Meðferð með cisplatini gat að hámarki verið 8 lotur og meðferð með gemcitabini gat verið lengri en 8 lotur. Ástand æxlis var metið við upphaf og síðan á 6 vikna fresti í 54 vikur og eftir það á 12 vikna fresti.

Einkenni rannsóknarþýðisins voru miðgildi aldurs 64 ár (á bilinu: 23 til 85), 47% voru 65 ára eða eldri; 52% voru karlar; 49% hvítir, 46% asískir; 46% voru með ECOG færnis skor 0 og 54% með ECOG færnis skor 1; 31% sjúklinga voru með sögu um lifrabólgu B og 3% með sögu um lifrabólgu C.

Aðalútkomumæling verkunar var heildarlifun (OS) og aukaútkomumælingar verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar (PFS), hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR) metið með BICR samkvæmt RECIST 1.1. Rannsóknin sýndi fram á tölfraðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar í lokagreiningunni hjá sjúklingum sem fengu samkvæmt slembivali pembrolizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð. Í töflu 55 er samantekt á lykilniðurstöðum verkunar og myndir 58 og 59 sýna Kaplan-Meier gröf fyrir PFS og OS samkvæmt lokagreiningunni með miðgildi eftirfylgni 11,6 mánuðir (á bilinu: 0,2 til 37,5 mánuðir).

Tafla 55: Niðurstöður verkunar í KEYNOTE-966

Endapunktur	Pembrolizumab 200 mg á 3 vikna fresti ásamt gemcitabini/cisplatini n=533	Lyfleysa ásamt gemcitabini/cisplatini n=536
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	414 (78%)	443 (83%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-gildi [†]	0,0034	
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	428 (80%)	448 (84%)
Mánuðir, miðgildi (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Hættuhlutfall* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-gildi [‡]	0,0171	
Hlutlæg svörunartíðni		
ORR% (95% CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Algjör svörun	2,6%	1,7%
Hlutasvörun	26,6%	26,7%
p-gildi ^a	0,3610	
Lengd svörunar ^{§, ¶}		
Mánuðir, miðgildi (bil)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% með lengd svörunar ≥ 6 mánuðir [¶]	65%	55%
% með lengd svörunar ≥ 12 mánuðir [¶]	38%	27%

* Byggt á lagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani

† Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi. Niðurstöður fyrir OS náðu fyrirframskilgreindu einhliða marktektarmörkum 0,0200

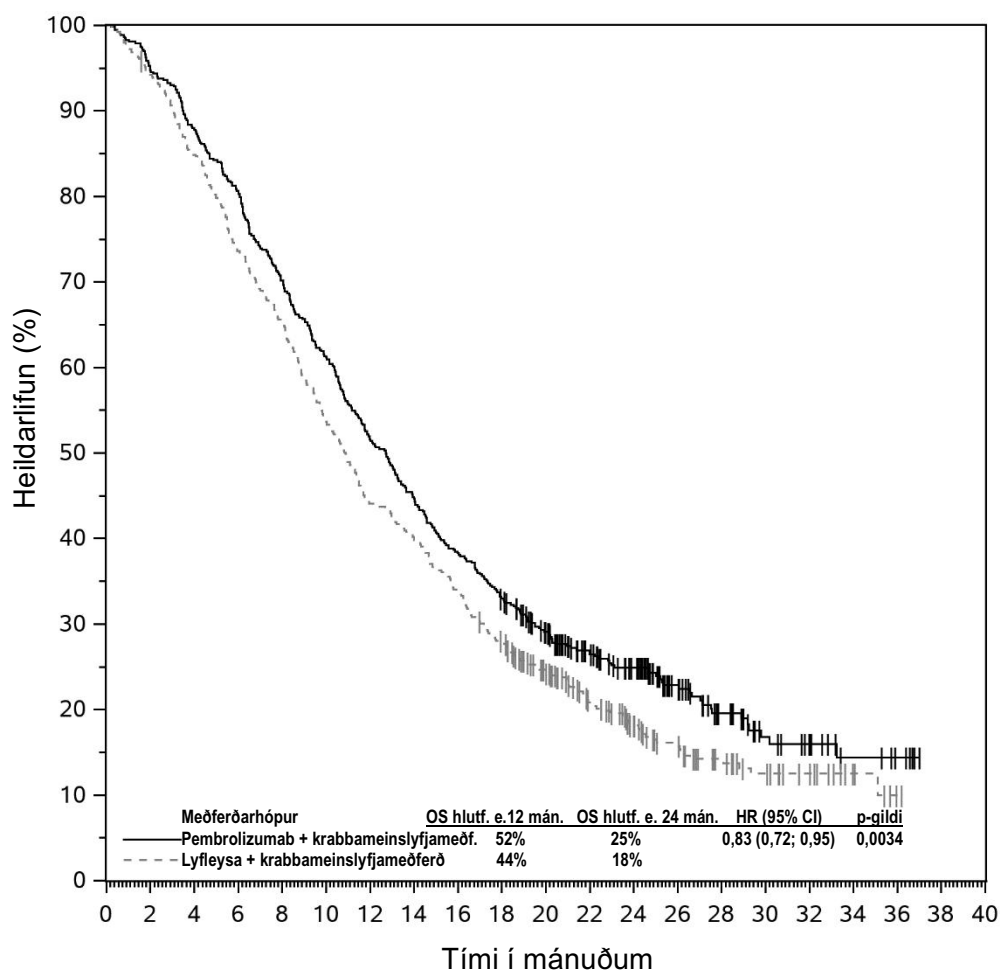
‡ Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-röðunar prófi. Niðurstöður fyrir PFS náðu ekki fyrirframskilgreindum einhliða marktektarmörkum 0,0125

^α Einhliða p-gildi byggt á lagskiptri aðferð Miettinen og Nurminen. Niðurstöður fyrir ORR náðu ekki fyrirframskilgreindum einhliða marktektarmörkum 0,0125

[§] Byggt á sjúklingum með hlutlæga svörun sem er staðfest algjör svörun eða hlutasvörun

[¶] Byggt á Kaplan-Meier mati

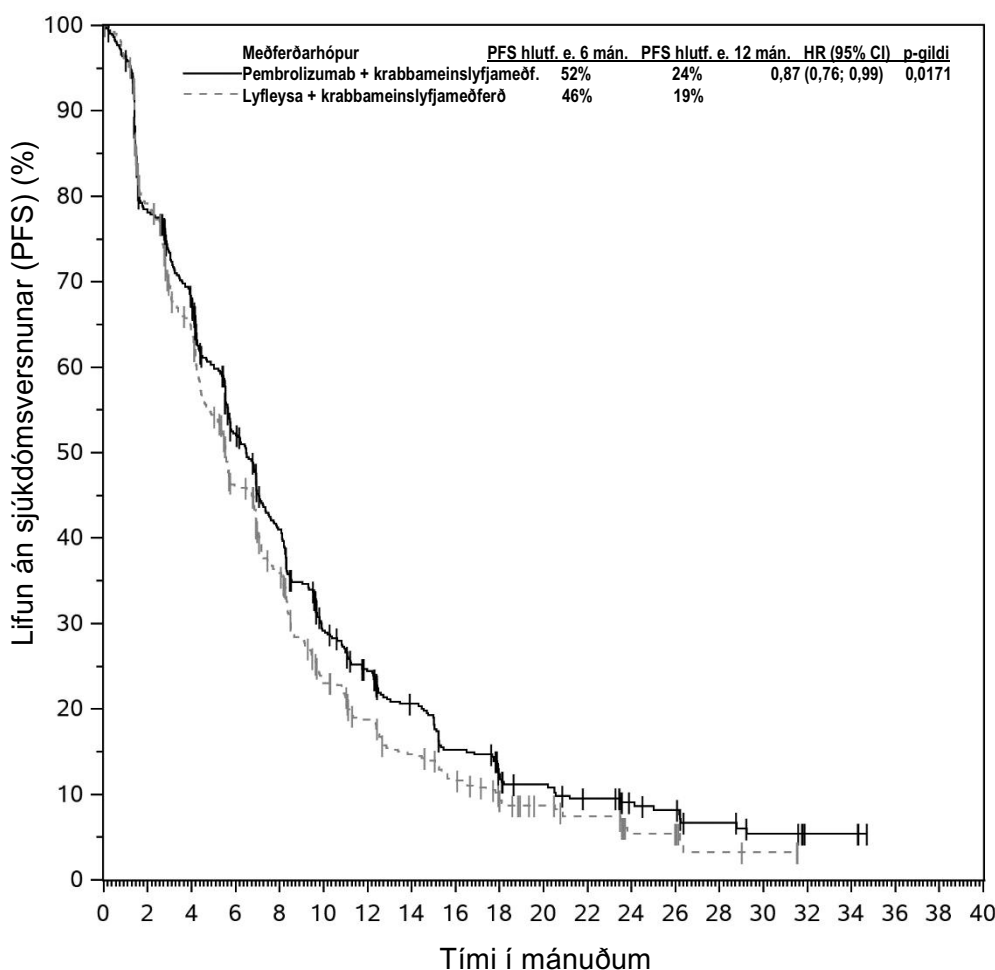
**Mynd 58: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-966
(þýði samkvæmt meðferðaráætlun)**



Fjöldi í áhættu

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

Mynd 59: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar eftir meðferðarhópum í KEYNOTE-966 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Fjöldi í áhættu

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

Aldraðir

Samanburður á sjúklingum ≥ 75 ára og yngri sjúklingum sem fengu pembrolizumab einlyfjameðferð leiddi ekki í ljós neinn heildarmun á öryggi. Samkvæmt takmörkuðum öryggisupplýsingum frá sjúklingum ≥ 75 ára þoldist pembrolizumab síður, þegar það er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð, hjá sjúklingum ≥ 75 ára borið saman við yngri sjúklinga. Sjá upplýsingar um verkun hjá sjúklingum ≥ 75 ára í viðkomandi kafla fyrir hverja ábendingu.

Börn

Lyfjaform til notkunar undir húð

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á pembrolizumab stungulyf, lausn hjá börnum.

Lyfjaform til notkunar í bláæð

Í KEYNOTE-051 var 161 sjúklingi á barnsaldri (62 börn á aldrinum frá 9 mánaða til yngri en 12 ára og 99 unglingar á aldrinum frá 12 ára til 17 ára), með langt gengið sortuæxli eða PD-L1 jákvæð langt gengin endurkomin föst æxli eða sem svara ekki meðferð eða eitlaæxli, gefið í bláæð pembrolizumab 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti. Miðgildi fjölda skammta pembrolizumabs hjá öllum sjúklingum var 4 skammtar (á bilinu 1-35 skammtar) og 138 sjúklingar (85,7%) fengu 2 skammta af pembrolizumabi eða fleiri. Þátttakendur í rannsókninni höfðu í heildina 28 æxlisgerðir samkvæmt frumgreiningu. Vefjafræðilega voru algengustu æxlisgerðir Hodgkin eitlaæxli (13,7%), margfrumna taugakímsæxli (9,3%), taugakímsæxli (6,2%), beinsarkmein (6,2%) og sortuæxli (5,6%). Af sjúklingunum 161 sem tók þátt voru 137 með föst æxli, 22 með Hodgkin eitlaæxli og 2 með önnur

eitlaæxli. Hjá sjúklingum með föst æxli og önnur eitlaæxli var ORR 5,8%, engir sjúklingar fengu algjöra svörun og 8 sjúklingar (5,8%) fengu hlutasvörun. Hjá þýðinu sem var með Hodgkin eitlaæxli (n=22) sem voru sjúklingar á aldrinum 11 til 17 ára voru einkenni við upphaf miðgildi aldurs 15 ár; 64% voru karlar; 68% hvítir; 77% voru með Lansky/Karnofsky stig 90-100 og 23% voru með 70-80 stig. Áttatíu og sex prósent höfðu áður fengið tvær eða fleiri meðferðir og 64% voru með 3. stigs sjúkdóm eða meira. Hjá þessum börnum með Hodgkin eitlaæxli var ORR 54,5% metið með BICR í samræmi við viðmið IWG 2007, 1 sjúklingur (4,5%) fékk algjöra svörun og 11 sjúklingar (50,0%) fengu hlutasvörun og ORR metið samkvæmt viðmiði Lugano 2014 var 63,6%, 4 sjúklingar (18,2%) fengu algjöra svörun og 10 sjúklingar (45,5%) fengu hlutasvörun. Upplýsingar úr klínískum rannsóknum á sortuæxli hjá unglingum eru mjög takmarkaðar og notaðar hafa verið yfirfærðar upplýsingar um fullorðna til að staðfesta verkun. Hjá þeim 5 unglingum, með langt gengið sortuæxli, sem tóku þátt og fengu meðferð í KEYNOTE-51, fékk enginn sjúklingur algjöra svörun eða hlutasvörun og 1 sjúklingur var með stöðugan sjúkdóm.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á pembrolizumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á Hodgkin eitlaæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf pembrolizumabs voru rannsökuð hjá sjúklingum með ýmsar gerðir æxla sem fengu pembrolizumab undir húð (395 mg á 3 vikna fresti eða 790 mg á 6 vikna fresti) eða pembrolizumab í bláæð (400 mg á 6 vikna fresti) sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð. Enginn munur með klíniska þýðingu var á lyfjahvörfum pembrolizumab eftir ábendingum eða íkomuleiðum.

Jafnvægisþéttni pembrolizumabs náðist eftir 16 vikur. Altæka uppsöfnunarhlutfallið var 1,6-falt í kjölfar gjafar 790 mg af pembrolizumabi á 6 vikna fresti undir húð og 2,5-falt í kjölfar gjafar 395 mg af pembrolizumabi á 3 vikna fresti undir húð.

Útsetning byggð á pembrolizumab-likani í kjölfar lyfjagjafar undir húð á 6 vikna fresti var ekki lakari (non-inferior) samanborin við lyfjagjöf í bláæð á 6 vikna fresti, þar sem hlutfall margfeldismeðaltala var 1,14 (96% CI: 1,06; 1,22) fyrir AUC_{0-6vikur} í lotu 1 og 1,67 (94% CI: 1,52; 1,84) fyrir C_{trough} í lotu 3 (þ.e. við jafnvægi).

Við jafnvægi í kjölfar lyfjagjafar undir húð, var margfeldismeðaltalið fyrir AUC_{0-6vikur} sem byggt var á pembrolizumab líkaninu, 2.789 mÍkróg•sólárhíng/ml fyrir skömmtn á 6 vikna fresti og AUC_{0-3vikur} sem byggt var á pembrolizumab líkaninu var 1.343 mÍkróg•sólárhíng/ml fyrir skömmtn á 3 vikna fresti. Pembrolizumab C_{trough} var 39,2 mÍkróg/ml fyrir skömmtn á 6 vikna fresti og 49,0 mÍkróg/ml fyrir skömmtn á 3 vikna fresti.

Frásög

Í kjölfar gjafar pembrolizumabs undir húð var aðgengi (CV%) pembrolizumabs að meðaltali um það bil 60% (14%). Tími þar til hámarksþéttni (T_{max}) pembrolizumabs næst er um það bil 4 dagar að miðgildi (á bilinu: 1 til 35 dagar). C_{max} við jafnvægi fyrir pembrolizumab er að meðaltali 99,0 mÍkróg/ml eftir gjöf 790 mg af pembrolizumabi undir húð á 6 vikna fresti og 76,5 mÍkróg/ml eftir gjöf 395 mg af pembrolizumabi undir húð á 3 vikna fresti.

Dreifing

Í samræmi við takmarkaða dreifingu utan æða er dreifingarúmmál pembrolizumabs við jafnvægi lítið (~6,0 l; CV: 20%). Eins og gera má ráð fyrir þegar um mótefni er að ræða binst pembrolizumab ekki plasmapróteinum á sértækan hátt.

Umbrot

Pembrolizumab brotnar niður með ósértæku ferli. Umbrot stuðla ekki að úthreinsun þess.

Brotthvarf

Úthreinsun pembrolizumabs er u.þ.b. 23% minni (margfeldismeðaltal, 195 ml/dag [CV%: 40%]) eftir að hámarksbreytingu við jafnvægi er náð borið saman við fyrsta skammtinn (252 ml/dag [CV%: 37%]); þessi minnkun á úthreinsun með tímanum er ekki talin vera klínískt mikilvæg. Margfeldismeðaltal (CV%) fyrir lokahelmingunartímann er 22 dagar (32%) við jafnvægi.

Línulegt/ólínulegt samband

Samkvæmt hámarksþéttni (C_{max}) eða flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC) eykst útsetning fyrir pembrolizumabi gefið í bláæð í réttu hlutfalli við skammta á skammtabili verkunar. Jafnvægisþéttni pembrolizumabs var náð eftir 16 vikur með endurteknum skömmtum með 3 vikna millibili og altæk uppsöfnun var 2,1-föld. Fyrir pembrolizumab í bláæð var miðgildi lágbéttni (C_{trough}) við jafnvægi u.þ.b. 22 míkróg/ml eftir 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti og 29 míkróg/ml eftir 200 mg á 3 vikna fresti. Miðgildi flatarmáls undir þéttni-tíma ferli við jafnvægi í 3 vikur ($AUC_{0-3weeks}$) fyrir pembrolizumab í bláæð var 794 míkróg•sólarhring/ml eftir skömmun 2 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti og 1.053 míkróg•sólarhring/ml eftir 200 mg skammt á 3 vikna fresti.

Eftir gjöf 200 mg af pembrolizumabi í bláæð á 3 vikna fresti hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli, var C_{trough} við jafnvægi allt að 40% hærra en í öðrum æxlistegundum við sömu skömmun, hins vegar er lágbéttni innan svipaðs bils. Enginn markverður munur er á miðgildi C_{max} við hefðbundið Hodgkins eitlaæxli og við aðrar æxlistegundir. Byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum um öryggi við hefðbundið Hodgkins eitlaæxli og við aðrar æxlistegundir fyrir pembrolizumab í bláæð hefur þessi munur enga klíníska þýðingu.

Sérstakir hópar

Áhrif ýmissa breyta á lyfjahvörf pembrolizumabs voru metin í greiningu á lyfjahvörfum. Eftirfarandi þættir höfðu engin klínískt mikilvæg áhrif á frásög pembrolizumabs eftir gjöf KEYTRUDA stungulyfs, lausn undir húð: aldur, kyn, líkamsþyngd (á bilinu 37 til 144 kg), æxlistegund, kynþáttur og íkomustaður (læri eða kviður).

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum pembrolizumabs til notkunar í bláæð, höfðu eftirtaldir þættir engin klínískt mikilvæg áhrif á úthreinsun pembrolizumabs: aldur (á bilinu 15-94 ára), kyn, kynþáttur, vægt eða meðalskert nýrnastarfsemi, vægt eða meðalskert lifrарstarfsemi og æxlisbyrði. Tengsl líkamsþyngdar og úthreinsunar styðja notkun fastra skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum voru áhrif skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun pembrolizumabs metin hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Enginn klínískur munur sem skiptir máli á úthreinsun pembrolizumabs kom fram hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Pembrolizumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrарstarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum voru áhrif skertrar lifrарstarfsemi á úthreinsun pembrolizumabs metin hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrарstarfsemi (skilgreint samkvæmt viðmiðum US National Cancer Institute á truflun á lifrарstarfsemi) samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrарstarfsemi. Enginn klínískur munur sem skiptir máli á úthreinsun pembrolizumabs kom fram hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrарstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrарstarfsemi. Pembrolizumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrарstarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjaform til notkunar í bláæð

Öryggi pembrolizumabs var metið í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í 1 mánuð og í 6 mánuði hjá krabbaloðöpum sem fengu í bláæð 6, 40 eða 200 mg/kg líkamsþyngdar einu sinni í viku í eins mánaða rannsókninni og einu sinni á 2 vikna fresti í 6 mánaða rannsókninni. Í kjölfarið fylgdi 4 mánaða tímabil án meðferðar. Engar marktækar niðurstöður varðandi eiturverkun komu fram og mörk um engin merkanleg skaðleg áhrif (NOAEL) í báðum rannsóknum voru ≥ 200 mg/kg

líkamsþyngdar sem gaf margfeldi útsetningar 19- og 94-falda útsetningu hjá mönnum við skammta 10 og 2 mg/kg líkamsþyngdar, tilgreint í sömu röð. Margfeldi útsetningar milli NOAEL og 200 mg skammts fyrir menn var 74.

Dýrarannsóknir á áhrif á æxlun hafa ekki verið gerðar með pembrolizumabi. Talið er að PD-1/PD-L1 ferlið taki þátt í að viðhalda þoli fyrir fóstroinu alla meðgönguna. Sýnt hefur verið fram á í þungunarlíkönum hjá nagdýrum að hömlun PD-L1 boða truflað þol fyrir fóstroinu og auki fósturdauða.

Rannsóknir á frjósemi hjá dýrum hafa ekki verið gerðar með pembrolizumabi. Í 1 mánaða og 6 mánaða rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá öpum voru engin greinanleg áhrif á æxlunarfæri hjá karl- og kvendýrum, hins vegar voru mörg dýranna í rannsóknunum ekki kynþroska.

Lyfjaform til notkunar undir húð

Engin hættu með þýðingu fyrir menn greindist fyrir raðbrigða berahýalúróníðasa alfa, eitt og sér, hjá rottum, kaninum og krabbaloðöpum eftir endurtekna lyfjagjöf undir húð. Endurtekin gjöf á pembrolizumabi (50 mg/kg) undir húð með raðbrigða berahýalúróníðasa alfa (574 einingar/kg) þoldist vel í rannsókn á staðbundnu þoli hjá krabbaloðöpum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Raðbrigða berahýalúróníðasi alfa
L-histidín
L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat
L-metiónín
Súkrósi
Polýsorbit 80 (E 433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

2 ár.

Sprautu undirbúin

Eftir færslu KEYTRUDA stungulyfs úr hettuglasi í sprautu hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í allt að 30 daga við 2°C til 8°C (varið ljósi) og í allt að 24 klukkustundir við stofuhita (við venjulega lýsingu).

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina tafarlaust eftir að hún hefur verið færð úr hettuglasinu í sprautuna. Ef lausnin er ekki notuð strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 8 klukkustundir við stofuhita eða 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema að undirbúningurinn hafi verið gerður með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður. Af þessu 24 klukkustunda tímabili mega allt að 8 klukkustundir vera við stofuhita (eða við lægri en 25°C). Fleygið ef geymslutíminn fer umfram þessi tímamörk. Ef geymt í kæli skal láta fylltu sprautuna ná stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur fyrir lyfjagjöf. Fyllta sprautan má ekki frjósa.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að sprautan hefur verið undirbúin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

KEYTRUDA 395 mg stungulyf, lausn

2,4 ml af lausn í glerhettuglasi af gerð I með gráum klóróbútýltappa og álinnsigli með gulu smelluloki sem inniheldur 395 mg af pembrolizumabi.

KEYTRUDA 790 mg stungulyf, lausn

4,8 ml af lausn í glerhettuglasi af gerð I með gráum klóróbútýltappa og álinnsigli með ljósgrænu smelluloki sem inniheldur 790 mg af pembrolizumabi.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur og lyfjagjöf

KEYTRUDA stungulyf, lausn skal aðeins gefið af heilbrigðisstarfsmanni.

KEYTRUDA stungulyf er tilbúið til notkunar. Ekki þynna KEYTRUDA stungulyf, lausn.

Ekki má hrista hettuglasið.

Sprautan undirbúin

- Leyfið hettuglasinu sem inniheldur KEYTRUDA stungulyf, lausn að ná stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur.
- Órofið hettuglas má vera utan kælis (við eða undir 25°C) í allt að 24 klukkustundir áður en lyfjagjöfin er undirbúin.
- Öll lyf til inndælingar skal skoða sjónrænt með tilliti til agna eða litabreytinga fyrir lyfjagjöf. KEYTRUDA stungulyf, lausn er tær eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus til lítið eitt gulleit lausn. Fargið hettuglasinu ef einhverjar agnir eru sjáanlegar.
- KEYTRUDA stungulyf, lausn er samrýmanlegt við pólýprópýlen- og pólýkarbónatefni í sprautum og ryðfrítt stál í færslu- og inndælingarnálum.
- Dragið upp viðeigandi rúmmál annaðhvort 2,4 ml (395 mg) eða 4,8 ml (790 mg) með sæfðri sprautu og færslunál (ráðlögð stærð er 18-21 G), í samræmi við ráðlagða skömmtun. Til að koma í veg fyrir stíflun í nál skal skipt yfir í 25-30 G, 13 mm sprautunál rétt fyrir inndælingu undir húð.

Geymsla á tilbúinni sprautu

- Lyfið inniheldur ekki rotvarnarefni og skal því nota án tafar eftir að það hefur verið dregið upp úr hettuglasinu. Ef lyfið er ekki notað strax skal geyma sprautuna sem inniheldur KEYTRUDA stungulyf ásamt færslunál með nálarhlíf áfastri (sjá geymslutíma tilbúinnar sprautu í kafla 6.3).
- Sé fyllt sprauta geymd í kæli þarf hún að fá tíma til að ná stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur fyrir notkun.
- Fyllta sprautan má ekki frjósa.

Lyfjagjöf

- Gefið KEYTRUDA stungulyf með inndælingu undir húð á læri eða kvið, að undanskildu 5 cm svæði í kringum naflann. Ekki má gefa inndælingu í húð sem hefur orðið fyrir skaða, er aum, marín, með örmyndun, hreistruð eða hefur roðabletti.
 - Gefið einn 2,4 ml skammt af KEYTRUDA stungulyfi (395 mg) með inndælingu undir húð á 3 vikna fresti á 1 mínútu.
 - Gefið einn 4,8 ml skammt af KEYTRUDA stungulyfi (790 mg) með inndælingu undir húð á 6 vikna fresti á 2 mínútum.
- Skiptið um stungustað fyrir næstu inndælingar.

- Meðan á meðferð með KEYTRUDA stungulyf, lausn stendur skal ekki gefa önnur lyf til notkunar undir húð á sama stungustað og KEYTRUDA stungulyf, lausn.
- KEYTRUDA er eingöngu einnota. Fleygið því sem kann að vera eftir í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1024/004
 EU/1/15/1024/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júlí 2015
 Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. mars 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

MSD Biotech B.V.
Vollenhovermeer 2
5347 JV Oss
Holland

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

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

Samsung Biologics Co., Ltd (SBL)
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, Suður-Kórea 21987

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu KEYTRUDA í hverju aðildarríki verða markaðsleyfishafi og heilbrigðisyfirvöld í hverju landi fyrir sig koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. varðandi samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að auka skilning sjúklinga og/eða umönnunaraðila þeirra á einkennum sem eru mikilvæg til að þekkja og bera snemma kennsl á hugsanlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir.

Markaðsleyfishafi á að tryggja í hverju aðildarríki fyrir sig þar sem KEYTRUDA er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að ávísi og noti KEYTRUDA hafi aðgang að/verði séð fyrir fræðsluefni fyrir sjúklinga.

Fræðsluefni fyrir sjúkling á að innihalda

- Sjúklingakort

Sjúklingakort á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Lýsing á megininkennum ónæmismiðlaðra aukaverkana og mikilvægi þess að tilkynna læknum sem sér um meðferðina tafarlaust ef einkenni koma fram
- Mikilvægi þess að sjúklingurinn reyni ekki sjálfur að meðhöndla einkennin án samráðs við heilbrigðisstarfsmann
- Mikilvægi þess að hafa sjúklingakort alltaf meðferðis til þess að sýna við allar aðrar læknisheimsóknir en til læknisins sem ávísaði lyfinu (t.d. á bráðamóttöku).

Kortið minnir sjúklinginn á lykileinkennum sem þarf að tilkynna tafarlaust til læknisins/hjúkrunarfræðings. Það inniheldur einnig áminningu um að setja inn samskiptaupplýsingar um lækningu og að láta aðra lækna vita að sjúklingurinn er á meðferð með KEYTRUDA.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
1. Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Markaðsleyfishafi á að leggja fram endanlega skýrslu um rannsókn P204: 3. stigs, slembiröðuð opin klínísk rannsókn á samanburði á pembrolizumabi og brentuximabvedotini hjá sjúklingum með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli sem hefur tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð – Endanleg rannsóknarskýrsla	4. ársfjórðungur 2026
2. Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Markaðsleyfishafi á að leggja fram endanlega rannsóknarskýrslu varðandi RFS/DMFS og OS gögn fyrir rannsókn KN054: 3. stigs klínísk rannsókn á pembrolizumabi (MK-3475 hjá sjúklingum sem gengist hafa undir algjört brottmál á mjög alvarlegu (high risk) sortuæxli á stigi III – Endanleg rannsóknarskýrsla	4. ársfjórðungur 2027
3. Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að greina frekar verkun pembrolizumabs sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri með sortuæxli á stigi IIB eða IIC á markaðsleyfishafi að leggja fram milligreiningu á heildarlíf, sem eru fyrirfram skilgreindar í rannsóknaráætluninni fyrir rannsókn KN716: 3. stigs klínísk rannsókn á pembrolizumabi (MK-3475) hjá sjúklingum sem gengist hafa undir algjört brottmál á mjög alvarlegu (high risk) sortuæxli á stigi II – Klínísk rannsóknarskýrsla	4. ársfjórðungur 2028
4. Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að greina frekar verkun Keytruda sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem eru í mikilli hættu á endurkomu, á markaðsleyfishafi að leggja fram lokagreiningu á heildarlíf úr rannsókn KEYNOTE-091. Markaðshafi á að leggja fram uppfærðar upplýsingar um meðferð eftir sjúkdómsframgang, og einkum um upptöku og virkni and-PD(L)1 hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið viðbótarmeðferð með pembrolizumabi – Endanleg rannsóknarskýrsla	3. ársfjórðungur 2026

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – PAKKNING MEÐ 1 HETTUGLASI
YTRI ASKJA – PAKKNING MEÐ 2 HETTUGLÖSUM

1. HEITI LYFS

KEYTRUDA 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með 4 ml inniheldur 100 mg pembrolizumab. Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg pembrolizumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
2 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þynnta lausn má geyma í allt að 7 daga í kæli (2°C – 8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1024/002 (1 hettuglas)
EU/1/15/1024/003 (2 hettuglös)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

KEYTRUDA 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
pembrolizumab
100 mg/4 ml
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA – PAKKNING MEÐ 1 HETTUGLASI****1. HEITI LYFS**

KEYTRUDA 395 mg stungulyf, lausn
pembrolizumab
395 mg/2,4 ml

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með 2,4 ml inniheldur 395 mg pembrolizumab. Hver ml af stungulyf, lausn inniheldur 165 mg pembrolizumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Raðbrigða berahýalúróníðasi alfa, L-histidín, L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat, L-metiónín, súkrósi, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar undir húð.
Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1024/004 (1 hettuglas)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

KEYTRUDA 395 mg stungulyf
pembrolizumab
395 mg/2,4 ml
Til notkunar undir húð
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA – PAKKNING MEÐ 1 HETTUGLASI****1. HEITI LYFS**

KEYTRUDA 790 mg stungulyf, lausn
pembrolizumab
790 mg/4,8 ml

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með 4,8 ml inniheldur 790 mg pembrolizumab. Hver ml af stungulyf, lausn inniheldur 165 mg pembrolizumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Raðbrigða berahýalúróníðasi alfa, L-histidín, L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat, L-metiónín, súkrósi, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar undir húð.
Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1024/005 (1 hettuglas)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

KEYTRUDA 790 mg stungulyf
pembrolizumab
790 mg/4,8 ml
Til notkunar undir húð
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

KEYTRUDA 25 mg/ml innrennslispykkni, lausn pembrolizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Mikilvægt er að hafa kortið meðferðis meðan á meðferðinni stendur.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um KEYTRUDA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota KEYTRUDA
3. Hvernig nota á KEYTRUDA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á KEYTRUDA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um KEYTRUDA og við hverju það er notað

KEYTRUDA inniheldur virka efnið pembrolizumab, sem er einstofna mótefni. KEYTRUDA hjálpar ónæmiskerfinu að vinna á krabbameininu.

KEYTRUDA er notað hjá fullorðnum til meðferðar á:

- tegund húðkrabbameins sem kallast sortuæxli
- tegund lungnakrabbameins sem kallað er lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð
- tegund krabbameins sem kallað er illkynja miðþekjuæxli í fleiðru og kemur fram í himnunni sem umlykur lungun og klæðir brjóstvegg
- tegund krabbameins sem kallað er hefðbundið Hodgkins eitlaæxli
- tegund krabbameins sem kallað er blöðrukkrabbamein (þvagfæraþekjukrabbamein)
- tegund krabbameins sem kallað er flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi
- tegund nýrnakrabbameins sem kallað er nýrnafrumukrabbamein
- tegund krabbameins sem ákvarðað hefur verið að sé með MSI-H (mikinn óstöðugleika í örtunglum) eða MMR-óvirgni (óvirgni í mispörunarviðgerð) í ristli eða endaparmi, í legi (kallað legslímukrabbamein), í maga, í smáþörmum eða í gallrás eða gallblöðru (kallað krabbamein í gallvegi)
- tegund krabbameins sem kallað er krabbamein í vélinda
- tegund krabbameins sem kallað er þríneikvætt brjóstakrabbamein
- tegund legkrabbameins sem kallast legslímukrabbamein
- tegund krabbameins sem kallað er leghálskrabbamein
- tegund magakrabbameins sem kallast kirtilkrabbamein í maga eða á mótum maga og vélinda
- tegund krabbameins í gallrás eða gallblöðru sem kallað er gallvegakrabbamein

KEYTRUDA er notað hjá börnum og unglingum:

- 3 ára og eldri til meðferðar á tegund krabbameins sem kallast hefðbundið Hodgkins eitlaæxli
- 12 ára og eldri til meðferðar á tegund krabbameins sem kallast sortuæxli.

KEYTRUDA er gefið þegar krabbameinið hefur breiðst út eða þegar ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð.

KEYTRUDA er gefið þegar búið er að fjarlægja sortuæxli, lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð eða nýrnafrumukrabbamein með skurðaðgerð til að hjálpa við að hindra að krabbameinið komi aftur (viðbótarmeðferð).

KEYTRUDA er gefið fyrir skurðaðgerð (formeðferð) sem meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, þríneikvæðu brjóstakrabbameini, eða flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi og síðan er KEYTRUDA gefið áfram eftir skurðaðgerð (viðbótarmeðferð) til að hindra að krabbameinið komi aftur.

KEYTRUDA má gefa í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum með eða án geislameðferðar. Mikilvægt er að þú lesir einnig fylgiseðlana fyrir hin lyfin. Þú skalt leita ráða hjá læknum ef þú hefur spurningar um þessi lyf.

2. Áður en byrjað er að nota KEYTRUDA

Ekki má nota KEYTRUDA:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pembrolizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“). Ræðið við læknum ef eitthvað er óljóst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð KEYTRUDA.

Áður en þú færð KEYTRUDA skaltu láta læknum vita ef þú:

- ert með sjálfsnæmissjúkdóm (sjúkdómur þar sem líkaminn ræðst á eigin frumur)
- ert með lungnabólgu
- hefur fengið ipilimumab sem er annað lyf við sortuæxli og fengið alvarlegar aukaverkanir af völdum þess
- hefur fengið ofnæmisviðbrögð eftir meðferð með öðrum einstofna mótiefnum
- ert með eða hefur verið með langvinna veirusýkingu í lifur t.d. lifrabólgu B eða lifrabólgu C
- ert með HIV sýkingu eða alnæmi
- ert með lifrarskemmd
- ert með nýrnaskemmd
- hefur fengið ígrætt fastalíffæri eða beinmergs- (stofnfrumu-) ígræðslu með gjafastofnfrumum (ósamgena)

KEYTRUDA hefur áhrif á ónæmiskerfið. Það getur valdið bólgu í hluta líkamans. Hætta á þessum aukaverkunum getur verið meiri ef þú ert með sjálfsnæmissjúkdóm (þegar líkaminn ræðst á eigin frumur). Algengt er að sjálfsnæmissjúkdómur sem fyrir er blossi upp en yfirleitt er um væg tilvik að ræða.

Þegar KEYTRUDA er gefið geta alvarlegar aukaverkanir komið fram. Þessar aukaverkanir geta stundum orðið lífshættulegar og geta leitt til dauða. Þessar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða jafnvel eftir að meðferð er lokið. Fleiri en ein aukaverkun getur komið fram á sama tíma.

Ef eitthvað af eftirfarandi einkennum á við, á tafarlaust að hafa samband við læknum. Ef til vill gefur lækinnir þér önnur lyf til þess að koma í veg fyrir enn alvarlegri fylgikvilla og til þess að draga úr einkennum. Læknirinn frestar ef til vill næsta skammti af KEYTRUDA eða stöðvar meðferð með KEYTRUDA.

- bólga í lungum sem getur falið í sér mæði, brjóstverk eða hósta
- bólga í þörmum sem getur falið í sér niðurgang eða tíðari hægðir en venjulega, svartar, tjörulíkar, límkenndar hægðir eða blóðugar eða slímugar hægðir, verulega kviðverki eða eymsli í kvið, ógleði, uppköst
- bólga í lifur sem getur falið í sér ógleði eða uppköst, minnkaða svengdartilfinningu, verk hægra megin í kvið, gula húð eða augnhvítu, dökkt þvag eða blæðing og mar kemur fram af minna tilefni en venjulega

- bólga í nýrum sem getur falið í sér breytingar á magni eða lit þvags
- bólga í kirtlum sem framleiða hormón (einkum skjaldkirtill, heiladingull og nýrnaheittur): einkennin geta falið í sér hraðan hjartslátt, þyngdartap, aukna svitamyndun, þyngdaraukningu, hárlos, kuldatilfinningu, hægðatregðu, dýpri rödd, vöðvaverki, sundl eða yfirlið, þrálátan höfuðverk eða óvenjulegan höfuðverk
- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki (sýra í blóði vegna sykursýki), einkenni geta falið í sér meiri svengdar- og þorstatilfinningu en venjulega, aukna þvaglátsþörf eða þyngdartap, þreytutilfinningu eða ógleði, kviðverki, hraða og djúpa öndun, rugl, óvanalega syfju, sæta lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytta lykt af þvagi eða svita
- bólga í augum sem getur falið í sér breytingar á sjón
- bólga í vöðvum sem getur falið í sér vöðvaverki eða máttleysi
- bólga í hjartavöðva sem getur falið í sér mæði, óreglulegan hjartslátt, þreytutilfinningu eða brjóstverk (hjartavöðvabólga)
- bólga í brisi sem getur falið í sér kviðverki, ógleði og uppköst
- bólga í húð sem getur falið í sér útbrot, kláða, blöðrur á húð, flögnun eða sár og/eða sár í munni eða í nefi, hálsi eða á kynfærasvæði
- ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð, augu og/eða eitla (sarklíki)
- bólga í heila sem getur falið í sér rugl, hita, minnisglöp eða flog (heilabólga)
- verkir, dofi, náladofi eða máttleysi í handleggjum eða fótleggjum; þvagblöðru- eða hægðavandamál, þ.m.t. aukin þvaglátsþörf, þvagleki, vandamál við þvaglát og hægðatregða (mænubólga)
- bólga og örmyndun á gallgöngum sem getur falið í sér verk ofarlega hægra megin í kvið, bólgu í lifur eða milta, þreytu, kláða eða gula húð eða augnhvítu (trefjunargallgangabólga)
- magabólga
- skert starfsemi kalkkirtils sem getur falið í sér sinadrátt eða vöðvakrampa, þreytu og slappleika (kalkvakaskortur)
- bólga í himnunni sem umlykur hjartað, sem getur falið í sér brjóstverk, mæði eða þreytutilfinningu (gollurshússbólga)
- innrennslisviðbrögð sem geta falið í sér mæði, kláða eða útbrot, sundl eða hita

Fylgikvillar, hýsilsótt meðtalin, hjá einstaklingum með beinmergsígræðslu (stofnfrumu) með gjafastofnfrumum (ósamgena). Fylgikvillarnir geta verið alvarlegir og geta leitt til dauða. Þeir geta komið fram ef þú hefur fengið svona ígræðslu áður eða ef þú færð hana í framtíðinni. Læknirinn mun fylgjast með þér varðandi vísbendingar og einkenni sem geta verið útbrot á húð, lifrabólga, kviðverkir eða niðurgangur.

Börn og unglingar

Ekki má gefa KEYTRUDA börnum yngri en 18 ára, nema börnum:

- með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli 3 ára og eldri
- með sortuæxli 12 ára og eldri.

Notkun annarra lyfja samhliða KEYTRUDA

Látið lækninn vita

- Ef önnur lyf sem veikja ónæmiskerfið eru notuð.
 - Dæmi um þannig lyf eru til dæmis barksterar, eins og prednisón.
 - Þessi lyf geta truflað áhrif KEYTRUDA.
 - Þegar þú færð meðferð með KEYTRUDA gæti læknirinn samt sem áður gefið þér barkstera til þess að draga úr aukaverkunum sem þú getur fengið vegna KEYTRUDA.
 - Einnig getur verið að þér verði gefnir barksterar áður en þú færð KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir eða meðhöndla ógleði, uppköst og aðrar aukaverkanir sem krabbameinslyf valda.
- Ef önnur lyf eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga

- Ekki má nota KEYTRUDA á meðgöngu nema læknirinn hafi eindregið sagt þér að gera það.

- Segðu læknum frá því ef þú ert eða gætir hugsanlega verið barnshafandi eða ef þú ráðgerir að verða barnshafandi.
- KEYTRUDA getur skaðað barnið eða verið því lífshættulegt.
- Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með KEYTRUDA stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt.

Brjóstagjöf

- Konur með barn á brjósti eiga að láta læknum vita.
- Ekki á að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með KEYTRUDA stendur.
- Ekki er þekkt hvort KEYTRUDA berist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

KEYTRUDA hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl eða þreytu- og máttleysistilfinning eru hugsanlegar aukaverkanir KEYTRUDA. Ekki á að aka eða nota vélar eftir gjöf KEYTRUDA fyrr en gengið hefur verið úr skugga um líðanina.

KEYTRUDA inniheldur pólýsorbit 80

Lyfið inniheldur 0,2 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum ml af þykkni. Pólýsorbit gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á KEYTRUDA

KEYTRUDA er gefið á sjúkrahúsi undir umsjón læknis með reynslu af krabbameinsmeðferðum.

- Ráðlagður skammtur af KEYTRUDA hjá fullorðnum er annaðhvort
 - 200 mg á 3 vikna fresti eða
 - 400 mg á 6 vikna fresti.
- Ráðlagður skammtur af KEYTRUDA hjá börnum og unglingum 3 ára og eldri með hefðbundið Hodgkins eitlaæxli og unglingum 12 ára og eldri með sortuæxli er 2 mg/kg líkamsþyngdar (að hámarki 200 mg) á 3 vikna fresti.
- Læknirinn gefur KEYTRUDA með innrennsli í bláæð á um það bil 30 mínútum.
- Læknirinn getur ákveðið að breyta hvernig meðferðin er gefin og skipt úr lyfjagjöf með KEYTRUDA innrennsli í bláæð yfir í KEYTRUDA gefið með inndælingu undir húð.
- Læknirinn ákveður nauðsynlegan fjölda meðferða.

Ef þú missir af komu til læknis til að fá KEYTRUDA

- Hafðu samband við læknum til þess að fá nýjan tíma.
- Mjög mikilvægt er að missa ekki úr skammt af lyfinu.

Ef hætt er að nota KEYTRUDA

Ef meðferðinni er hætt getur verkun lyfsins horfið. Þú skalt ekki hætta meðferð með KEYTRUDA nema ræða það við læknum.

Leitaðu til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um meðferðina eða um notkun lyfsins.

Sjúklingakort

Þessar upplýsingar eru einnig í sjúklingakorti sem þú hefur fengið hjá læknum. Mikilvægt er að geyma kortið og sýna nánasta fjölskyldumeðlim eða umönnunaraðila það.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Begar KEYTRUDA er gefið geta alvarlegar aukaverkanir komið fram. Sjá kafla 2.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með KEYTRUDA einu og sér:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna
- minnkuð virkni skjaldkirtils
- minnkuð svengdartilfinning
- höfuðverkur
- mæði, hósti
- niðurgangur, kviðverkir, ógleði, uppköst, hægðatregða
- kláði, húðútbrot
- verkir í vöðvum og beinum, liðverkir
- þreytutilfinning, óvenjuleg þreyta eða þróttleysi, þroti, hiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lungnasýking
- fækkun blóðflagna (mar eða blæðing verður af minna tilefni en venjulega), fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrninga, eitilfrumna)
- viðbrögð sem tengjast innrennsli lyfsins
- ofstarfsemi skjaldkirtils, hitakóf
- natrium-, kalíum- eða kalsíumlækkun í blóði
- erfiðleikar með svefn
- sundl; bólga í taugum sem veldur dofa, máttleysi, stingandi eða sviðandi verk í hand- og fótleggjum; þróttleysi; breytingar á bragðskyni
- augnþurrkur
- óeðlilegur hjartsláttur
- háþrýstingur
- bólga í lungum
- bólga í þörmum, munnþurrkur
- bólga í lifur
- rauð upphleypt útbrot, stundum með blóðrum; bólga í húð; litarlausir blettir á húð; þurr húð með kláða; hárlos; húðvandamál sem líkjast þrymlabólum
- vöðvaverkir (verkir eða eymsli); verkir í hand- eða fótleggjum; liðverkir með bólgu
- flensulík veikindi, kuldaþrollur
- aukning lifrarensíma í blóði, kalsíumhækkun í blóði, óeðlilegar niðurstöður rannsókna á nýrnastarfsemi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna (hvítkorna), bólgusvar gegn blóðflögum; fjölgun hvítra blóðkorna (eosínfíkla)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð, augu og/eða eitla (sarklíki)
- minnkuð seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum; bólga í heiladingli sem er á neðsta hluta heilans; bólga í skjaldkirtli
- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki
- ástand þar sem vöðvarnir verða máttlausir og þreytast auðveldlega; flog
- bólga í augum; verkur, erting, kláði eða roði í augum; að vera óþægilega viðkvæmur fyrir ljósi; blettir fyrir augum
- bólga í hjartavöðva sem getur lýst sér með mæði, óreglulegum hjartslætti, þreytutilfinningu eða brjóstverk (hjartavöðvabólga); bólga í himnunni sem umlykur hjartað, sem getur lýst sér með brjóstverk, mæði eða þreytutilfinningu (gollurshússbólga); vöðvasöfnun umhverfis hjarta
- bólga í brisi; magabólga; sár sem myndast á innanverðum maga eða í efri hluta smáþarma
- þykkur, stundum flagnandi húðvöxtur; litlar bólur á húðinni, hnúðar eða sár; breytingar á háralit
- bólgur í slíðrinu sem umlykur sínar
- bólga í nýrum
- hækkun á gildi amýlasa, ensími sem brýtur niður sterkju

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- bólguþvar gegn rauðum blóðkornum; ástand sem kallast eítill- og trafrumþager með rauðkornaáti, þegar ónæmiskerfið býr til of margar frumur til að berjast gegn sýkingum, sem kallast trafrumur og eítillfrumur, sem getur valdið margvíslegum einkennum; slappleiki, vöðkun, mæði eða fölví (bendir til lágs gildis rauðra blóðkorna, hugsanlega vegna tegundar blóðleysis sem kallað er rauðkornskímfrumnafeð)
- skert starfsemi kalkkirtils sem getur falið í sér sínadrátt eða vöðvakrampa, þreytu og slappleika
- tímabundin bólga í taugum sem veldur verkjum, þróttleysi og lömun í útlímum (Guillain-Barré heilkenni); bólga í heila sem getur komið fram sem rugl, hiti, minnisglöp eða flog (heilabólga); verkir, dofi, náladofi eða máttleysi í handleggjum eða fótleggjum; þvagblöðru- eða hægðavandamál, þ.m.t. aukin þvaglátsþörf, þvagleki, vandamál við þvaglát og hægðatregða (mænubólga); bólga í sjóntaug sem getur valdið sjónskerðingu á öðru eða báðum augum, verk við augnhreyfingar og/eða skertri litasjón (sjóntaugaþroti); bólga í himnunni sem umvefur mænu og heila, sem lýsir sér með einkennum eins og hnakkastífleika, höfuðverk, hita, ljósfælni, ógleði eða uppköstum (heilahimnubólga)
- æðabólga
- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í brískirtli (vanstarfsemi í brískirtilsútseytingu), gat á smáþörmum, glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)
- bólga í gallgöngum
- kláði, blöðrun á húð, flögnun eða sár og/eða sár í munni eða í nefi, hálsi eða á kynfærarvæði (Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos); viðkvæmar rauðar ójöfnur undir húð
- sjúkdómur sem lýsir sér með því að ónæmiskerfið ræðst á rakagefandi kirtla líkamans svo sem tára- og munnvatnskirtla (Sjögrensheilkenni)
- blöðrubólga, sem getur lýst sér með tíðum og/eða sársaukafullum þvaglátum, knýjandi þvaglátaþörf, blóði í þvagi, verk eða þrýstingi í neðra kviðarholi

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum á KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfjameðferð ásamt geislameðferð:**Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrninga), fækkun blóðflagna (mar eða blæðing verður af minna tilefni en venjulega)
- minnkuð virkni skjaldkirtils
- kalíumlækkun í blóði, minnkuð matarlist
- erfiðleikar með svefn
- bólga í taugum sem veldur dofa, máttleysi, stingandi eða sviðandi verkir í hand- og fótleggjum; höfuðverkur
- mæði, hósti
- niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir, hægðatregða
- húðútbrot, hárlos, kláði
- verkir í vöðvum og beinum; liðverkir
- þreytutilfinning, óeðlileg þreyta eða þróttleysi, hiti, þroti
- aukning lifrarensímsins alanín aminótransferasa í blóði, aukning lifrarensímsins aspartat aminótransferasa í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lungnasýking
- fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrninga) með hita, fækkun hvítra blóðkorna (hvítfrumna, eítillfrumna)
- viðbrögð sem tengjast innrennsli lyfsins
- minnkuð seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum, ofstarfsemi skjaldkirtils, bólga í skjaldkirtli
- natríum- eða kalsíumlækkun í blóði
- sundl, breyting á bragðskyni

- augnþurrkur
- óeðlilegur hjartsláttur
- hár blóðþrýstingur
- bólga í lungum
- bólga í þörmum, magabólga, munnþurrkur
- bólga í lifur
- rauð upphleypt útbrot, stundum með blöðrum; bólga í húð; húðvandamál sem líkjast þrymlabólum; þurr húð með kláða
- vöðvaverkir, sársauki eða eymsli; verkir í hand- og fótleggjum, liðverkir með bólgu
- skyndilegar nýrnaskemmdir
- flensulík veikindi, kuldahrollur
- bilirúbínhækkun í blóði, aukning lifrarensímsins alkalínsks fosfatasa í blóði, óeðlilegar niðurstöður prófa á nýrnastarfsemi, aukið kalsíum í blóði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólgusvar gegn rauðum blóðkornum, fjölgun hvítra blóðkorna (eósínfíklar)
- bólga í heiladingli sem er á neðsta hluta heilans
- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki
- bólga í heila sem getur komið fram sem rugl, hiti, minnisglöp eða flog (heilabólga); flog; þróttleysi
- bólga í augum; verkur, erting, kláði eða roði í augum; óþægileg viðkvæmni fyrir ljósi; blettir fyrir augum
- bólga í hjartavöðva sem getur lýst sér með mæði, óreglulegum hjartslætti, þreytu eða brjóstverk (hjartavöðvabólga); bólga í himnunni sem umlykur hjartað, sem getur lýst sér með brjóstverk, mæði eða þreytutilfinningu (gollurshússbólga); vökvæðun umhverfis hjarta
- æðabólga
- bólga í brisi, sár sem myndast á innanverðum maga eða í efri hluta smáþarma
- þykkur, stundum flagnandi húðvöxtur; litarlausir blettir á húð; litlar ójöfnur í húð, hnúðar eða sár
- bólgur í slíðrinu sem umlykur sínar
- bólga í nýrum; blóðrubólga, sem getur lýst sér með tíðum og/eða sársaukafullum þvaglátum, knýjandi þvaglátaþörf, blóði í þvagi, verk eða þrýsting neðarlega í kvið
- hækkun á gildi amýlasa, ensími sem brýtur niður sterkju

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- bólgusvörun gegn blóðflögum
- ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð, augu og/eða eitla (sarklíki)
- skert starfsemi kalkkirtils sem getur falið í sér sinadrátt eða vöðvakrampa, þreytu og slappleika
- ástand þar sem vöðvarnir verða máttlausir og þreytast auðveldlega; tímabundin bólga í taugum sem veldur verkjum, þróttleysi og lömum í útlimum (Guillain-Barré heilkenni); verkir, dofi, náladofi eða máttleysi í handleggjum eða fótleggjum; þvagblöðru- eða hægðavandamál, þ.m.t. aukin þvaglátaþörf, þvagleki, vandamál við þvaglát og hægðatregða (mænubólga); bólga í sjóntaug sem getur valdið sjónskerðingu á öðru eða báðum augum, verk við augnhreyfingar og/eða skertri litasjón (sjóntaugaþroti); bólga í himnunni sem umvefur mænu og heila, sem lýsir sér með einkennum eins og hnakkastífleika, höfuðverk, hita, ljósfælni, ógleði eða uppköstum (heilahimnubólga)
- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu), gat á smáþörmum, glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og upphembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)
- bólga í gallrás
- kláði, blöðrur á húð, flögnun eða sár og/eða sár í munni eða í nefi, hálsi eða á kynfærasvæði (Stevens-Johnson heilkenni); viðkvæmar rauðar ójöfnur undir húð; breytingar á háralit
- sjúkdómur sem lýsir sér með því að ónæmiskerfið ræðst á rakagefandi kirtla líkamans svo sem tára- og munnvatnskirtla (Sjögrensheilkenni)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum á KEYTRUDA í samsettri meðferð með axitiníbi eða lenvatiníbi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þvagfærasýking (tíð þvaglát og verkur við þvaglát)
- fækkun rauðra blóðkorna
- minnkuð virkni í skjaldkirtli
- minnkuð svengdartilfinning
- höfuðverkur; bragðskynsbreytingar
- háþrýstingur
- mæði; hósti,
- niðurgangur; kviðverkir; ógleði; uppköst; hægðatregða
- húðútbrot; kláði
- liðverkir; verkir í vöðvum og beinum; vöðvaverkir, verkir eða eymsli; verkir í hand- eða fótleggjum
- þreytutilfinning; óvenjuleg þreyta eða máttleysi; þroti; hiti
- hækkun lípasa, ensím sem brýtur niður fitu; hækkun lifrarensíma í blóði; óeðlileg nýrnapróf

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lungnasýking
- fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningar, eítílfrumur, hvítkorn); fækkun blóðflagna (mar eða bláðing verður af minna tilefni en venjulega)
- viðbrögð tengd innrennsli lyfsins
- minnkuð seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum; ofvirkni skjaldkirtils; bólga í skjaldkirtli
- lækkun natríums, kalíums, eða kalsíums í blóði
- erfiðleikar með svefn
- sundl, bólga í taugum sem veldur dofa, máttleysi, stingandi eða svíðandi verk í hand- og fótleggjum; orkuleysi,
- augnþurrkur
- óeðlilegur hjartsláttur
- bólga í lungum
- bólga í þörmum; brisbólga; magabólga; munnþurrkur
- lifrabólga
- rauð upphleypt útbrot, stundum með blöðrum; húðbólga; þurr húð; húðvandamál sem líkjast þrymlabólum; hárlos
- liðverkir með þrota
- nýrnabólga
- flensulík veikindi; kuldahrollur
- aukinn amýlasi, ensím sem brýtur niður sterkju; aukið bilirúbín í blóði; aukin gildi lifrarensíma sem kallast alkalískur fosfatasi; aukið kalsíum í blóði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- fjölgun hvítra blóðkorna (eósinfíklar)
- heiladingulsbólga, kirtill við heilabotn
- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki
- ástand þegar vöðvar verða máttlausir og þreytast auðveldlega; bólga í heila sem getur lýst sér með rugli, hita, minnisvandamálum eða flogum (heilabólga)
- augnbólga; augnverkur, erting, kláði eða roði í augum; óþægileg ljósnæmni; blettasýn
- bólga í hjartavöðva, sem getur komið fram sem mæði, óreglulegur hjartsláttur, þreytutilfinning eða verkur fyrir brjósti (hjartavöðvabólga); vökvasöfnun umhverfis hjarta
- æðabólga
- sár sem myndast á innanverðum maga eða í efri hluta smáþarma
- þurr húð með kláða; þykkun, stundum flagnandi húðvöxtur; húðsvæði sem hafa misst lit; litlar bólur á húð; hnúðar eða sár; breytingar á háralit
- bólga í slíðrinu sem umlykur sínar

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- skert starfsemi kalkkirtils sem getur falið í sér sínadrátt eða vöðvakrampa, þreytu og slappleika
- bólga í sjóntaug sem getur valdið sjónskerðingu á öðru eða báðum augum, verk við augnhreyfingar og/eða skertri litasjón (sjóntaugaþroti)
- gatmyndun í smáþörmum
- kláði, blöðrur á húð, flögnun eða sár og/eða sár í munni eða í nefi, hálsi eða á kynfærasvæði (húðþekjudrepslos eða Stevens-Johnson heilkenni)
- sjúkdómur sem lýsir sér með því að ónæmiskerfið ræðst á rakagefandi kirtla líkamans svo sem tára- og munnvatnskirtla (Sjögrensheilkenni)
- blöðrubólga, sem getur lýst sér með tíðum og/eða sársaukafullum þvaglátum, knýjandi þvaglátaþörf, blóði í þvagi, verk eða þrýsting neðarlega í kvið

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um með tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu), glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Útbrot eru algengari þegar KEYTRUDA er gefið ásamt enfortumab vedotini heldur en þegar KEYTRUDA er gefið eitt og sér.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, [sjá Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á KEYTRUDA

Órofið hettuglas

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun innrennslislausnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í allt að 42 daga við 2°C til 8°C eða 23°C til 27°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eftir þynningu. Þynnt lausn má ekki frjósa. Ef lausnin er ekki notuð strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 7 dagar við 2°C til 8°C, eða 12 klst. við stofuhita, nema þynning hafi verið gerð með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður. Þegar lyfið er geymt í kæli þarf að láta hettuglösinn og/eða innrennslispökana ná stofuhita fyrir notkun.

Ekki skal geyma hluta innrennslislausnarinnar til þess að nota síðar. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum á að farga í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

KEYTRUDA inniheldur

Virka innihaldsefnið er pembrolizumab.
Eitt hettuglas með 4 ml inniheldur 100 mg pembrolizumab.
Hver ml af þykkninni inniheldur 25 mg pembrolizumab.

Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín-hýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti KEYTRUDA og pakkningastærðir

KEYTRUDA er tær eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus til lítið eitt gulleit lausn, pH 5,2 – 5,8.
Það er fánlegt í öskjum sem innihalda eitt eða tvö hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Undirbúningur og gjöf innrennslisins

- Ekki má hrista hettuglasið.
- Leyfið hettuglasinu að ná stofuhita (við eða undir 25°C).
- Fyrir þynningu má hettuglasið með vökvanum vera utan kælis (við eða undir 25°C) í allt að 24 klukkustundir.
- Fyrir gjöf á alltaf að skoða stungulyf með tilliti til agna eða mislitunar. Þykknið er tær eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus til lítið eitt gulleit lausn. Ekki á að nota innihald hettuglassins ef einhverjar agnir koma í ljós.
- Dragið það magn upp sem á að nota, allt að 4 ml (100 mg) af þykkni og færið yfir í innrennslispoka með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða glúkósalausn 50 mg/ml (5%) til þess að útbúa þynnta lausn með endanlega þéttni á bilinu 1 til 10 mg/ml. Hvert hettuglas inniheldur 0,25 ml yfirmagn (heildarinnihald í hettuglasi er 4,25 ml) til þess að tryggja að hægt sé að nota 4 ml af þykkni. Blandið þynntu lausnina með því að snúa pokaum rólega á hvolf.
- Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í allt að 42 daga við 2°C til 8°C eða 23°C til 27°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eftir þynningu. Þynnt lausn má ekki frjósa. Ef lausnin er ekki notuð strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 7 dagar við 2°C til 8°C, eða 12 klst. við stofuhita, nema þynning hafi verið gerð með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður. Þegar lyfið er geymt í kæli þarf að láta hettuglösinn og/eða innrennslispokana ná stofuhita fyrir notkun. Hálfglærar til hvítar próteinkenndar agnir geta sést í þynntri lausn. Innrennslislausnina á að gefa í bláæð á 30 mínútum með slöngu með sæfðri síu sem er án sótthitavalda (non-pyrogenic) og með litla próteinbindingu gatastærð 0,2 til 5 míkrom eða viðbættri síu.
- Ekki á að gefa önnur lyf um sömu innrennslisslöngu.
- KEYTRUDA er eingöngu einnota. Fleygið því sem kann að vera eftir í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

KEYTRUDA 395 mg stungulyf, lausn

KEYTRUDA 790 mg stungulyf, lausn

pembrolizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Mikilvægt er að hafa kortið meðferðis meðan á meðferðinni stendur.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um KEYTRUDA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota KEYTRUDA
3. Hvernig nota á KEYTRUDA stungulyf, lausn
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á KEYTRUDA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um KEYTRUDA og við hverju það er notað

KEYTRUDA inniheldur virka efnið pembrolizumab, sem er einstofna mótefni. KEYTRUDA hjálpar ónæmiskerfinu að vinna á krabbameininu.

KEYTRUDA er notað hjá fullorðnum til meðferðar á:

- tegund húðkrabbameins sem kallast sortuæxli
- tegund lungnakrabbameins sem kallað er lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð
- tegund krabbameins sem kallað er illkynja miðþekjuæxli í fleiðru og kemur fram í himnunni sem umlykur lungun og klæðir brjóstvegg
- tegund krabbameins sem kallað er hefðbundið Hodgkins eitlaæxli
- tegund krabbameins sem kallað er blöðrukrabbamein (þvagfæraþekjukrabbamein)
- tegund krabbameins sem kallað er flöguþekjukrabbamein í höfði og hálsi
- tegund nýrnakrabbameins sem kallað er nýrnafrumukrabbamein
- tegund krabbameins sem ákvarðað hefur verið að sé með MSI-H (mikinn óstöðugleika í örtunglum) eða MMR-óvirkni (óvirkni í misþörunarviðgerð) í ristli eða endaparmi, í legi (kallað legslímukrabbamein), í maga, í smáþörmum eða í gallrás eða gallblöðru (kallað krabbamein í gallvegi)
- tegund krabbameins sem kallað er krabbamein í vélinda
- tegund krabbameins sem kallað er þríneikvætt brjóstakrabbamein
- tegund legkrabbameins sem kallast legslímukrabbamein
- tegund krabbameins sem kallað er leghálskrabbamein
- tegund magakrabbameins sem kallast kirtilkrabbamein í maga eða á mótum maga og vélinda
- tegund krabbameins í gallrás eða gallblöðru sem kallað er gallvegakrabbamein

KEYTRUDA er gefið þegar krabbameinið hefur breiðst út eða þegar ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð.

KEYTRUDA er gefið þegar búið er að fjarlægja sortuæxli, lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð eða nýrnafrumukrabbamein með skurðaðgerð til að hjálpa við að hindra að krabbameinið komi aftur (viðbótarmeðferð).

KEYTRUDA er gefið fyrir skurðaðgerð (formeðferð) sem meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, þríneikvæðu brjóstakrabbameini, eða flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi og síðan er KEYTRUDA gefið áfram eftir skurðaðgerð (viðbótarmeðferð) til að hindra að krabbameinið komi aftur.

KEYTRUDA má gefa í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum með eða án geislameðferðar. Mikilvægt er að þú lesir einnig fylgiseðlana fyrir hin lyfin. Þú skalt leita ráða hjá læknum ef þú hefur spurningar um þessi lyf.

2. Áður en byrjað er að nota KEYTRUDA

Ekki má nota KEYTRUDA:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pembrolizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“). Ræðið við læknum ef eitthvað er óljóst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð KEYTRUDA.

Áður en þú færð KEYTRUDA skaltu láta læknum vita ef þú:

- ert með sjálfsnæmissjúkdóm (sjúkdómur þar sem líkaminn ræðst á eigin frumur)
- ert með lungnabólgu
- hefur fengið ipilimumab sem er annað lyf við sortuæxli og fengið alvarlegar aukaverkanir af völdum þess
- hefur fengið ofnæmisviðbrögð eftir meðferð með öðrum einstofna mótefnum
- ert með eða hefur verið með langvinna veirusýkingu í lifur t.d. lifrabólgu B eða lifrabólgu C
- ert með HIV sýkingu eða alnæmi
- ert með lifrarskemmd
- ert með nýrnaskemmd
- hefur fengið ígrætt fastalíffæri eða beinmergs- (stofnfrumu-) ígræðslu með gjafastofnfrumum (ósamgena)

KEYTRUDA hefur áhrif á ónæmiskerfið. Það getur valdið bólgu í hluta líkamans. Hætta á þessum aukaverkunum getur verið meiri ef þú ert með sjálfsnæmissjúkdóm (þegar líkaminn ræðst á eigin frumur). Algengt er að sjálfsnæmissjúkdómur sem fyrir er blossi upp en yfirleitt er um væg tilvik að ræða.

Þegar KEYTRUDA er gefið geta alvarlegar aukaverkanir komið fram. Þessar aukaverkanir geta stundum orðið lífshættulegar og geta leitt til dauða. Þessar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða jafnvel eftir að meðferð er lokið. Fleiri en ein aukaverkun getur komið fram á sama tíma.

Ef eitthvað af eftirfarandi einkennum á við, á tafarlaust að hafa samband við læknum. Ef til vill gefur lækinn þér önnur lyf til þess að koma í veg fyrir enn alvarlegri fylgikvilla og til þess að draga úr einkennum. Læknirinn frestar ef til vill næsta skammti af KEYTRUDA eða stöðvar meðferð með KEYTRUDA.

- bólga í lungum sem getur falið í sér mæði, brjóstverk eða hósta
- bólga í þörmum sem getur falið í sér niðurgang eða tíðari hægðir en venjulega, svartar, tjörulíkar, límkenndar hægðir eða blóðugar eða slímugar hægðir, verulega kviðverki eða eymsli í kvið, ógleði, uppköst
- bólga í lifur sem getur falið í sér ógleði eða uppköst, minnkaða svengdartilfinningu, verk hægra megin í kvið, gula húð eða augnhvítu, dökkt þvag eða blæðing og mar kemur fram af minna tilefni en venjulega

- bólga í nýrum sem getur falið í sér breytingar á magni eða lit þvags
- bólga í kirtlum sem framleiða hormón (einkum skjaldkirtill, heiladingull og nýrnaheittur): einkennin geta falið í sér hraðan hjartslátt, þyngdartap, aukna svitamyndun, þyngdaraukningu, hárlos, kuldatilfinningu, hægðatregðu, dýpri rödd, vöðvaverki, sundl eða yfirlið, þrálátan höfuðverk eða óvenjulegan höfuðverk
- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki (sýra í blóði vegna sykursýki), einkenni geta falið í sér meiri svengdar- og þorstatilfinningu en venjulega, aukna þvaglátsþörf eða þyngdartap, þreytutilfinningu eða ógleði, kviðverki, hraða og djúpa öndun, rugl, óvanalega syfju, sæta lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytta lykt af þvagi eða svita
- bólga í augum sem getur falið í sér breytingar á sjón
- bólga í vöðvum sem getur falið í sér vöðvaverki eða máttleysi
- bólga í hjartavöðva sem getur falið í sér mæði, óreglulegan hjartslátt, þreytutilfinningu eða brjóstverk (hjartavöðvabólga)
- bólga í brisi sem getur falið í sér kviðverki, ógleði og uppköst
- bólga í húð sem getur falið í sér útbrot, kláða, blöðrur á húð, flögnun eða sár og/eða sár í munni eða í nefi, hálsi eða á kynfærasvæði
- ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð, augu og/eða eitla (sarklíki)
- bólga í heila sem getur falið í sér rugl, hita, minnisglöp eða flog (heilabólga)
- verkir, dofi, náladofi eða máttleysi í handleggjum eða fótleggjum; þvagblöðru- eða hægðavandamál, þ.m.t. aukin þvaglátsþörf, þvagleki, vandamál við þvaglát og hægðatregða (mænubólga)
- bólga og örmyndun á gallgöngum sem getur falið í sér verk ofarlega hægra megin í kvið, bólgu í lifur eða milta, þreytu, kláða eða gula húð eða augnhvítu (trefjunargallgangabólga)
- magabólga
- skert starfsemi kalkkirtils sem getur falið í sér sinadrátt eða vöðvakrampa, þreytu og slappleika (kalkvakaskortur)
- bólga í himnunni sem umlykur hjartað, sem getur falið í sér brjóstverk, mæði eða þreytutilfinningu (gollurshússbólga)
- innrennslisviðbrögð sem geta falið í sér mæði, kláða eða útbrot, sundl eða hita

Fylgikvillar, hýsilsótt meðtalin, hjá einstaklingum með beinmergsígræðslu (stofnfrumu) með gjafastofnfrumum (ósamgena). Fylgikvillarnir geta verið alvarlegir og geta leitt til dauða. Þeir geta komið fram ef þú hefur fengið svona ígræðslu áður eða ef þú færð hana í framtíðinni. Læknirinn mun fylgjast með þér varðandi vísbendingar og einkenni sem geta verið útbrot á húð, lifrabólga, kviðverki eða niðurgangur.

Börn og unglingar

Ekki má gefa KEYTRUDA stungulyf, lausn börnum yngri en 18 ára. Lyfið er fáanlegt í öðru lyfjaformi sem er hentugra fyrir börn, ræddu við lækinn eða lyfjafræðing.

Notkun annarra lyfja samhliða KEYTRUDA

Látið lækinn vita

- Ef önnur lyf sem veikja ónæmiskerfið eru notuð.
 - Dæmi um þannig lyf eru til dæmis barksterar, eins og prednisón.
 - Þessi lyf geta truflað áhrif KEYTRUDA.
 - Þegar þú færð meðferð með KEYTRUDA gæti læknirinn samt sem áður gefið þér barkstera til þess að draga úr aukaverkunum sem þú getur fengið vegna KEYTRUDA.
 - Einnig getur verið að þér verði gefnir barksterar áður en þú færð KEYTRUDA ásamt krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir eða meðhöndla ógleði, uppköst og aðrar aukaverkanir sem krabbameinslyf valda.
- Ef önnur lyf eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga

- Ekki má nota KEYTRUDA á meðgöngu nema læknirinn hafi eindregið sagt þér að gera það.
- Segðu læknum frá því ef þú ert eða gætir hugsanlega verið barnshafandi eða ef þú ráðgerir að verða barnshafandi.

- KEYTRUDA getur skaðað barnið eða verið því lífshættulegt.
- Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með KEYTRUDA stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt.

Brjóstagjöf

- Konur með barn á brjósti eiga að láta lækinn vita.
- Ekki á að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með KEYTRUDA stendur.
- Ekki er þekkt hvort KEYTRUDA berist í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

KEYTRUDA hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl eða þreytu- og máttleysistilfinning eru hugsanlegar aukaverkanir KEYTRUDA. Ekki á að aka eða nota vélar eftir gjöf KEYTRUDA fyrr en gengið hefur verið úr skugga um líðanina.

KEYTRUDA stungulyf, lausn inniheldur pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 0,2 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml af lausn. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

KEYTRUDA stungulyf, lausn inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á KEYTRUDA stungulyf, lausn

KEYTRUDA er gefið undir umsjón lækis með reynslu af krabbameinsmeðferðum.

- Ráðlagður skammtur af KEYTRUDA hjá fullorðnum er annaðhvort
 - 395 mg á 3 vikna fresti eða
 - 790 mg á 6 vikna fresti.
- Læknirinn gefur KEYTRUDA með inndælingu undir húð á magasvæðinu (kviðinn) eða læri. Það tekur 1-2 mínútur.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefur sprautuna þar sem húðin hefur ekki orðið fyrir skaða, er aum, marín, með örmyndun, hreistruð eða með roðabletti og mun velja nýjan stungustað fyrir hverja inndælingu.
- Læknirinn getur ákveðið að breyta hvernig meðferðin er gefin og skipt úr lyfjagjöf með KEYTRUDA inndælingu undir húð yfir í KEYTRUDA gefið með innrennsli í bláæð.
- Læknirinn ákveður nauðsynlegan fjölda meðferða.

Ef þú missir af komu til lækis til að fá KEYTRUDA

- Hafðu samband við lækinn til þess að fá nýjan tíma.
- Mjög mikilvægt er að missa ekki úr skammt af lyfinu.

Ef hætt er að nota KEYTRUDA

Ef meðferðinni er hætt getur verkun lyfsins horfið. Þú skalt ekki hætta meðferð með KEYTRUDA nema ræða það við lækinn.

Leitaðu til lækisins ef þörf er á frekari upplýsingum um meðferðina eða um notkun lyfsins.

Sjúklingakort

Þessar upplýsingar eru einnig í sjúklingakorti sem þú hefur fengið hjá læknum. Mikilvægt er að geyma kortið og sýna nánasta fjölskyldumeðlim eða umönnunaraðila það.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar KEYTRUDA er gefið geta alvarlegar aukaverkanir komið fram. Sjá kafla 2.

Greint hefur verið frá staðbundnum viðbrögðum á stungustað þegar KEYTRUDA er gefið sem inndæling undir húð. Staðbundin viðbrögð á stungustað eru algeng (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Aukaverkanir sem hafa komið fram fyrir KEYTRUDA sem gefið er með innrennsli í bláæð geta komið fram fyrir KEYTRUDA sem gefið er með inndælingu undir húð.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með KEYTRUDA, gefið með innrennsli í bláæð, einu og sér:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna
- minnkuð virkni skjaldkirtils
- minnkuð svengdartilfinning
- höfuðverkur
- mæði, hósti
- niðurgangur, kviðverkir, ógleði, uppköst, hægðatregða
- kláði, húðútbrot
- verkir í vöðvum og beinum, liðverkir
- þreytutilfinning, óvenjuleg þreyta eða þróttleysi, þroti, hiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lungnasýking
- fækkun blóðflagna (mar eða blæðing verður af minna tilefni en venjulega), fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrninga, eitilfrumna)
- viðbrögð sem tengjast gjöf lyfsins
- ofstarfsemi skjaldkirtils, hitakóf
- natríum-, kalíum- eða kalsíumlækkun í blóði
- erfiðleikar með svefn
- sundl; bólga í taugum sem veldur dofa, máttleysi, stingandi eða sviðandi verk í hand- og fótleggjum; þróttleysi; breytingar á bragðskyni
- augnþurrkur
- óeðlilegur hjartsláttur
- háþrýstingur
- bólga í lungum
- bólga í þörmum, munnþurrkur
- bólga í lifur
- rauð upphleypt útbrot, stundum með blöðrum; bólga í húð; litarlausir blettir á húð; þurr húð með kláða; hárlos; húðvandamál sem líkjast þrymlabólum
- vöðvaverkir (verkir eða eymsli); verkir í hand- eða fótleggjum; liðverkir með bólgu
- flensulík veikindi, kuldahrollur
- aukning lifrarensíma í blóði, kalsíumhækkun í blóði, óeðlilegar niðurstöður rannsókna á nýrnastarfsemi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna (hvítkorna), bólgusvar gegn blóðflögum; fjölgun hvítra blóðkorna (eosínfíkla)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð, augu og/eða eitla (sarklíki)
- minnkuð seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum; bólga í heiladingli sem er á neðsta hluta heilans; bólga í skjaldkirtli
- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki
- ástand þar sem vöðvarnir verða máttlausir og þreytast auðveldlega; flog
- bólga í augum; verkur, erting, kláði eða roði í augum; að vera óþægilega viðkvæmur fyrir ljósi; blettir fyrir augum

- bólga í hjartavöðva sem getur lýst sér með mæði, óreglulegum hjartslætti, þreytutilfinningu eða brjóstverk (hjartavöðvabólga); bólga í himnunni sem umlykur hjartað, sem getur lýst sér með brjóstverk, mæði eða þreytutilfinningu (gollurshússbólga); vöðvasöfnun umhverfis hjarta
- bólga í brisi; magabólga; sár sem myndast á innanverðum maga eða í efri hluta smáþarma
- þykkur, stundum flagnandi húðvöxtur; litlar bólur á húðinni, hnúðar eða sár; breytingar á háralit
- bólgur í slíðrinu sem umlykur sínar
- bólga í nýrum
- hækkun á gildi amýlasa, ensími sem brýtur niður sterkju

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- bólgusvar gegn rauðum blóðkornum; ástand sem kallast eítill- og trafrumnager með rauðkornaáti, þegar ónæmiskerfið býr til of margar frumur til að berjast gegn sýkingum, sem kallast trafrumur og eítillfrumur, sem getur valdið margvíslegum einkennum; slappleiki, vöðvakrampa, mæði eða fölví (bendir til lágs gildis rauðra blóðkorna, hugsanlega vegna tegundar blóðleysis sem kallað er rauðkornskímfrumnafæði)
- skert starfsemi kalkkirtils sem getur falið í sér sinadrátt eða vöðvakrampa, þreytu og slappleika
- tímabundin bólga í taugum sem veldur verkjum, þróttleysi og lömum í útlimum (Guillain-Barré heilkenni); bólga í heila sem getur komið fram sem rugl, hiti, minnisglöp eða flog (heilabólga); verkir, dofi, náladofi eða máttleysi í handleggjum eða fótleggjum; þvagblöðru- eða hægðavandamál, þ.m.t. aukin þvaglátsþörf, þvagleki, vandamál við þvaglát og hægðatregða (mænubólga); bólga í sjóntaug sem getur valdið sjónskerðingu á öðru eða báðum augum, verk við augnhreyfingar og/eða skertri litasjón (sjóntaugaproti); bólga í himnunni sem umvefur mænu og heila, sem lýsir sér með einkennum eins og hnakkastífleika, höfuðverk, hita, ljósfælni, ógleði eða uppköstum (heilahimnubólga)
- æðabólga
- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu), gat á smáþörmum, glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)
- bólga í gallgöngum
- kláði, blöðrun á húð, flögnun eða sár og/eða sár í munni eða í nefi, hálsi eða á kynfærasvæði (Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos); viðkvæmar rauðar ójöfnur undir húð
- sjúkdómur sem lýsir sér með því að ónæmiskerfið ræðst á rakagefandi kirtla líkamans svo sem tára- og munnvatnskirtla (Sjögrensheilkenni)
- blöðrubólga, sem getur lýst sér með tíðum og/eða sársaukafullum þvaglátum, knýjandi þvaglátaþörf, blóði í þvagi, verk eða þrýstingi í neðra kviðarholi

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum á KEYTRUDA, gefið með innrennsli í bláæð, ásamt krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð eða krabbameinslyfjameðferð ásamt geislameðferð:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrninga), fækkun blóðflagna (mar eða blæðing verður af minna tilefni en venjulega)
- minnkuð virkni skjaldkirtils
- kalíumlækkun í blóði, minnkuð matarlýst
- erfiðleikar með svefn
- bólga í taugum sem veldur dofa, máttleysi, stingandi eða sviðandi verkir í hand- og fótleggjum; höfuðverkur
- mæði, hósti
- niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir, hægðatregða
- húðútbrot, hárlos, kláði
- verkir í vöðvum og beinum; liðverkir
- þreytutilfinning, óeðlileg þreyta eða þróttleysi, hiti, þroti
- aukning lifrarensímsins alanín aminótransferasa í blóði, aukning lifrarensímsins aspartat aminótransferasa í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lungnasýking
- fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrninga) með hita, fækkun hvítra blóðkorna (hvítfrumna, eítílfrumna)
- viðbrögð sem tengjast gjöf lyfsins
- minnkuð seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum, ofstarfsemi skjaldkirtils, bólga í skjaldkirtli
- natrium- eða kalsíumlækkun í blóði
- sundl, breyting á bragðskyni
- augnþurrkur
- óeðlilegur hjartsláttur
- hár blóðþrýstingur
- bólga í lungum
- bólga í þörmum, magabólga, munnþurrkur
- bólga í lifur
- rauð upphleypt útbrot, stundum með blöðrum; bólga í húð; húðvandamál sem líkjast þrymlabólum; þurr húð með kláða
- vöðvaverkir, sársauki eða eymsli; verkir í hand- og fótleggjum, liðverkir með bólgu
- skyndilegar nýrnaskemmdir
- flensulík veikindi, kuldahrollur
- bilirúbínækkun í blóði, aukning lifrarensímsins alkalínsks fosfatasa í blóði, óeðlilegar niðurstöður prófa á nýrnastarfsemi, aukið kalsíum í blóði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólgusvar gegn rauðum blóðkornum, fjölgun hvítra blóðkorna (eósinfíklar)
- bólga í heiladingli sem er á neðsta hluta heilans
- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki
- bólga í heila sem getur komið fram sem rugl, hiti, minnisglöp eða flog (heilabólga); flog; þróttleysi
- bólga í augum; verkur, erting, kláði eða roði í augum; óþægileg viðkvæmni fyrir ljósi; blettir fyrir augum
- bólga í hjartavöðva sem getur lýst sér með mæði, óreglulegum hjartslætti, þreytu eða brjóstverk (hjartavöðvabólga); bólga í himnunni sem umlykur hjartað, sem getur lýst sér með brjóstverk, mæði eða þreytutilfinningu (gollurshússbólga); vökvasöfnun umhverfis hjarta
- æðabólga
- bólga í brisi, sár sem myndast á innanverðum maga eða í efri hluta smáþarma
- þykkur, stundum flagnandi húðvöxtur; litlarlausir blettir á húð; litlar ójöfnur í húð, hnúðar eða sár
- bólgur í slíðrinu sem umlykur sínar
- bólga í nýrum; blöðrubólga, sem getur lýst sér með tíðum og/eða sársaukafullum þvaglátum, knýjandi þvaglátaþörf, blóði í þvagi, verk eða þrýsting neðarlega í kvið
- hækkun á gildi amýlasa, ensími sem brýtur niður sterkju

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- bólgusvörun gegn blóðflögum
- ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð, augu og/eða eitla (sarklíki)
- skert starfsemi kalkkirtils sem getur falið í sér sinadrátt eða vöðvakrampa, þreytu og slappleika
- ástand þar sem vöðvarnir verða máttlausir og þreytast auðveldlega; tímabundin bólga í taugum sem veldur verkjum, þróttleysi og lömum í útlimum (Guillain-Barré heilkenni); verkir, dofi, náladofi eða máttleysi í handleggjum eða fótleggjum; þvagblöðru- eða hægðavandamál, þ.m.t. aukin þvaglátaþörf, þvagleki, vandamál við þvaglát og hægðatregða (mænubólga); bólga í sjóntaug sem getur valdið sjónskerðingu á öðru eða báðum augum, verk við augnhreyfingar og/eða skertri litasjón (sjóntaugaþroti); bólga í himnunni sem umvefur mænu og heila, sem lýsir sér með einkennum eins og hnakkastífleika, höfuðverk, hita, ljósfælni, ógleði eða uppköstum (heilahimnubólga)

- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu), gat á smáþörmum, glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)
- bólga í gallrás
- kláði, blöðrun á húð, flögnun eða sár og/eða sár í munni eða í nefi, hálsi eða á kynfærasvæði (Stevens-Johnson heilkenni); viðkvæmar rauðar ójöfnur undir húð; breytingar á háralit
- sjúkdómur sem lýsir sér með því að ónæmiskerfið ræðst á rakagefandi kirtla líkamans svo sem tára- og munnvatnskirtla (Sjögrensheilkenni)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum á KEYTRUDA gefið með innrennsli í bláæð í samsettri meðferð með axitinibi eða lenvatinibi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þvagfærasýking (tíð þvaglát og verkur við þvaglát)
- fækkun rauðra blóðkorna
- minnkuð virkni í skjaldkirtli
- minnkuð svengdartilfinning
- höfuðverkur; bragðskynsbreytingar
- háþrýstingur
- mæði; hósti,
- niðurgangur; kviðverkir; ógleði; uppköst; hægðatregða
- húðútbrot; kláði
- liðverkir; verkir í vöðvum og beinum; vöðvaverkir, verkir eða eymsli; verkir í hand- eða fótleggjum
- þreytutilfinning; óvenjuleg þreyta eða máttleysi; þroti; hiti
- hækkun lípasa, ensím sem brýtur niður fitu; hækkun lifrarensíma í blóði; óeðlileg nýrnapróf

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lungnasýking
- fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningar, eítílfrumur, hvítkorn); fækkun blóðflagna (mar eða blæðing verður af minna tilefni en venjulega)
- viðbrögð tengd gjöf lyfsins
- minnkuð seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum; ofvirkni skjaldkirtils; bólga í skjaldkirtli
- lækkun natríums, kalíums, eða kalsíums í blóði
- erfiðleikar með svefn
- sundl, bólga í taugum sem veldur dofa, máttleysi, stingandi eða svíðandi verk í hand- og fótleggjum; orkuleysi,
- augnþurrkur
- óeðlilegur hjartsláttur
- bólga í lungum
- bólga í þörmum; brisbólga; magabólga; munnþurrkur
- lifrabólga
- rauð upphleypt útbrot, stundum með blöðrum; húðbólga; þurr húð; húðvandamál sem líkjast þrymlabólum; hárlos
- liðverkir með þrota
- nýrnabólga
- flensulík veikindi; kuldahrollur
- aukinn amýlasi, ensím sem brýtur niður sterkju; aukið bilirúbín í blóði; aukin gildi lifrarensíma sem kallast alkalískur fosfatasi; aukið kalsíum í blóði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- fjölgun hvítra blóðkorna (eósínfíklar)
- heiladingulsbólga, kirtill við heilabotn
- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki
- ástand þegar vöðvar verða máttlausir og þreytast auðveldlega; bólga í heila sem getur lýst sér með rugli, hita, minnisvandamálum eða flogum (heilabólga)

- augnbólga; augnverkur, erting, kláði eða roði í augum; óþægileg ljósnæmni; blettasýn
- bólga í hjartavöðva, sem getur komið fram sem mæði, óreglulegur hjartsláttur, þreytutilfinning eða verkur fyrir brjosti (hjartavöðvabólga); vökvæðun umhverfis hjarta
- æðabólga
- sár sem myndast á innanverðum maga eða í efri hluta smáþarma
- þurr húð með kláða; þykkun, stundum flagnandi húðvöxtur; húðsvæði sem hafa misst lit; litlar bólur á húð; hnúðar eða sár; breytingar á háralit
- bólga í slíðrinu sem umlykur sínar

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- skert starfsemi kalkkirtils sem getur falið í sér sínadrátt eða vöðvakrampa, þreytu og slappleika
- bólga í sjóntaug sem getur valdið sjónskerðingu á öðru eða báðum augum, verk við augnhreyfingar og/eða skertri litasjón (sjóntaugaþroti)
- gatmyndun í smáþörmum
- kláði, blöðrur á húð, flögnun eða sár og/eða sár í munni eða í nefi, hálsi eða á kynfærasvæði (húðþekjudrepslos eða Stevens-Johnson heilkenni)
- sjúkdómur sem lýsir sér með því að ónæmiskerfið ræðst á rakagefandi kirtla líkamans svo sem tára- og munnvatnskirtla (Sjögrensheilkenni)
- blöðrubólga, sem getur lýst sér með tíðum og/eða sársaukafullum þvaglátum, knýjandi þvaglátapörf, blóði í þvagi, verk eða þrýsting neðarlega í kvið

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um með tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu), glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Útbrot eru algengari þegar KEYTRUDA er gefið ásamt enfortumab vedotini heldur en þegar KEYTRUDA er gefið eitt og sér.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, [sjá Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á KEYTRUDA

Órofið hettuglas

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

Sprautan undirbúin

Eftir færslu KEYTRUDA stungulyfs úr hettuglasi í sprautu hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í allt að 30 daga við 2°C til 8°C (varið ljósi) og í allt að 24 klukkustundir við stofuhita (við venjulega lýsingu). Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina tafarlaust eftir að hún hefur verið færð úr hettuglasinu í sprautuna. Ef lausnin er ekki notuð strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 8 klukkustundir við stofuhita eða 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema að

undirbúningurinn hafi verið gerður með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður. Af þessu 24 klukkustunda tímabili mega allt að 8 klukkustundir vera við stofuhita (eða við lægri en 25°C). Fleygið ef geymslutíminn fer umfram þessi tímamörk. Ef geymt í kæli skal láta fylltu sprautuna ná stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur fyrir lyfjagjöf. Fyllta sprautan má ekki frjósa.

Ekki skal geyma hluta stungulyfsins til þess að nota síðar. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum á að farga í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

KEYTRUDA inniheldur

Virka innihaldsefnið er pembrolizumab.

Eitt hettuglas með 2,4 ml af stungulyf, lausn inniheldur 395 mg af pembrolizumabi. Eitt hettuglas með 4,8 ml stungulyf, lausn inniheldur 790 mg af pembrolizumabi. Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 165 mg af pembrolizumabi.

Önnur innihaldsefni eru raðbrigða berahýalúróníðasi alfa, L-histidín, L-histidín-hýdróklóríðeinhýdrat, L-metiónín, súkrósi, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti KEYTRUDA og pakkningastærðir

KEYTRUDA er tær eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus til lítið eitt gulleit lausn, pH 5,3 – 5,9. Það er fáanlegt í öskju sem inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Undirbúningur og lyfjagjöf

KEYTRUDA stungulyf, lausn skal aðeins gefið af heilbrigðisstarfsmanni.

KEYTRUDA stungulyf er tilbúið til notkunar. Ekki þynna KEYTRUDA stungulyf, lausn.

Ekki má hrista hettuglasið.

Sprauta undirbúin

- Leyfið hettuglasinu sem inniheldur KEYTRUDA stungulyf, lausn að ná stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur.
- Órofið hettuglas má vera utan kælis (við eða undir 25°C) í allt að 24 klukkustundir áður en lyfjagjöfin er undirbúin.
- Öll lyf til inndælingar skal skoða með tilliti til agna eða mislitunar fyrir lyfjagjöf. KEYTRUDA stungulyf, lausn er tær eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus til lítið eitt gulleit lausn. Fargið hettuglasinu ef einhverjar agnir eru sjáanlegar.
- KEYTRUDA stungulyf, lausn er samrýmanlegt við pólýprópýlen- og pólýkarbónatefni í sprautum og ryðfrítt stál í færslu- og inndælingarnálum.
- Dragið upp viðeigandi rúmmál annaðhvort 2,4 ml (395 mg) eða 4,8 ml (790 mg) með sæfðri sprautu og færslunál (ráðlögð stærð er 18-21 G), í samræmi við ráðlagða skömmtun. Til að koma í veg fyrir stíflun í nál skal skipt yfir í 25-30 G, 13 mm sprautunál rétt fyrir inndælingu undir húð.

Geymsla á tilbúinni sprautu

- Lyfið inniheldur ekki rotvarnarefni og skal því nota án tafar eftir að það hefur verið dregið upp úr hettuglasinu. Ef lyfið er ekki notað strax skal geyma sprautuna sem inniheldur KEYTRUDA stungulyf ásamt færslunál með nálarhlíf áfastri (sjá geymslutíma tilbúinnar sprautu í kafla 5).
- Sé fyllt sprauta geymd í kæli þarf hún að fá tíma til að ná stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur fyrir notkun.
- Fyllta sprautan má ekki frjósa.

Lyfjagjöf

- Gefið KEYTRUDA stungulyf með inndælingu í undirhúðarvefinn á læri eða kvið, að undanskildu 5 cm svæði í kringum naflann. Ekki má gefa inndælingu í húð sem hefur orðið fyrir skaða, er aum, marín, með örmyndun, hreistruð eða hefur roðabletti. Gefið einn 2,4 ml skammt af KEYTRUDA stungulyfi (395 mg) með inndælingu undir húð á 3 vikna fresti á 1 mínútu. Gefið einn 4,8 ml skammt af KEYTRUDA stungulyfi (790 mg) með inndælingu undir húð á 6 vikna fresti á 2 mínútum. Skiptið um stungustað fyrir næstu inndælingar. Meðan á meðferð með KEYTRUDA stungulyf, lausn stendur á ekki gefa önnur lyf til notkunar undir húð á sama stungustað og KEYTRUDA stungulyf.
- KEYTRUDA er eingöngu einnota. Fleygið því sem kann að vera eftir í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.